

Sebagai sebuah perpustakaan, NLM menyediakan akses kepada bahan bacaan saintifik. Kemasukan dalam pangkalan data NLM tidak bermaksud sokongan atau persetujuan dengan kandungan oleh NLM atau Institut Kesihatan Kebangsaan. Ketahui lebih lanjut: [Penafian PMC](#) | [Notis Hak Cipta PMC](#)

Artikel ini telah ditarik balik.

Penarikan balik dalam: [Cureus. 26 Jun 2024;16\(6\):r143](#) Lihat juga: [Dasar Penarikan Balik PMC](#)



Cureus. 8 Apr 2024;16(4):e57860. doi: [10.7759/cureus.57860](https://doi.org/10.7759/cureus.57860)

## Peningkatan Kematian Kanser yang Disesuaikan dengan Umur Selepas Dos Vaksin Nanopartikel Lipid mRNA Ketiga Semasa Pandemik COVID-19 di Jepun

[Miki Gibo](#)<sup>1</sup>, [Seiji Kojima](#)<sup>2</sup>, [Akinori Fujisawa](#)<sup>3</sup>, [Takayuki Kikuchi](#)<sup>4</sup>, [Masanori Fukushima](#)<sup>4</sup>

Editor: Alexander Muacevic, John R Adler

[Maklumat pengarang](#) [Nota artikel](#) [Maklumat Hak Cipta dan Lesen](#)

ID PMC: PMC11077472 ID PM: [38721172](#)

**Satu ungkapan kebimbangan telah diterbitkan untuk artikel ini.** Lihat [Cureus. 12 Jun 2024;16\(6\):x58](#) .

**Artikel ini telah ditarik balik.** Lihat [Cureus. 26 Jun 2024;16\(6\):r143](#) .

## Abstrak

---

Semasa pandemik COVID-19, kematian berlebihan termasuk kanser telah menjadi kebimbangan di Jepun, yang mempunyai populasi yang semakin tua. Oleh itu, kajian ini bertujuan untuk menilai bagaimana kadar kematian yang disesuaikan dengan usia (AMR) untuk pelbagai jenis kanser di Jepun berubah semasa pandemik COVID-19 (2020-2022). Statistik rasmi dari Jepun digunakan untuk membandingkan AMR tahunan dan bulanan yang diperhatikan dengan kadar yang diramalkan berdasarkan angka pra-pandemik (2010-2019) menggunakan analisis regresi logistik. Tiada kematian berlebihan yang ketara diperhatikan semasa tahun pertama pandemik (2020). Walau bagaimanapun, beberapa kematian akibat kanser yang berlebihan diperhatikan pada tahun 2021 selepas vaksinasi besar-besaran dengan dos vaksin pertama dan kedua, dan kematian berlebihan yang ketara diperhatikan untuk semua jenis kanser dan beberapa jenis kanser tertentu (termasuk kanser ovari, leukemia, kanser prostat, kanser bibir/oral/faring, kanser pankreas dan kanser payudara) selepas vaksinasi besar-besaran dengan dos ketiga pada tahun 2022. AMR untuk empat kanser dengan kematian terbanyak (paru-paru, kolorektal, perut dan hati) menunjukkan trend penurunan sehingga tahun pertama pandemik pada tahun 2020, tetapi kadar penurunan menjadi perlahan pada tahun 2021 dan 2022. Kajian ini membincangkan kemungkinan penjelasan untuk peningkatan kadar kematian kanser yang disesuaikan dengan usia ini.

**Kata kunci:** kanser payudara, karsinoma prostat, tumor pankreas, kanser mulut, leukemia, kanser ovari, kematian berlebihan, covid-19, vaksin mrna sars-cov-2, kadar kematian yang disesuaikan dengan umur

## Pengenalan

---

Pandemik COVID-19 bermula pada Disember 2019 di Wuhan, China, dan pertama kali dikesan di Jepun pada Januari 2020. Sebagai tindak balas, pelbagai sekatan penjagaan kesihatan dan sosioekonomi telah dilaksanakan untuk membendung penyebaran penyakit ini. Sejak Februari 2021, vaksin nanopartikel mRNA-lipid (mRNA-LNP) telah tersedia untuk kegunaan kecemasan dan disyorkan untuk semua

individu berumur enam bulan ke atas, terutamanya mereka yang berisiko tinggi. Sehingga Mac 2023, 80% penduduk Jepun telah menerima dos pertama dan kedua mereka, 68% telah menerima dos ketiga mereka, dan 45% telah menerima dos keempat mereka [ [1](#) ]. Walaupun terdapat langkah-langkah kebangsaan ini, 33.8 juta orang telah dijangkiti, dan 74,500 kematian telah dikaitkan dengan COVID-19 di Jepun menjelang akhir April 2023. Selain itu, lebih kematian daripada punca selain COVID-19 telah dilaporkan di pelbagai negara [ [2-6](#) ], [termasuk kematian akibat kanser \[7-10\], dan Jepun tidak terkecuali \[11, 12\]](#) . Kanser merupakan [punca](#) utama [kematian](#) di [Jepun](#) , menyumbang satu perempat daripada semua kematian. Oleh itu, adalah penting untuk memahami kesan pandemik terhadap kadar kematian kanser dari tahun 2020 hingga 2022. Pelarasan umur adalah perlu untuk penilaian yang tepat, terutamanya dalam penyakit seperti kanser yang cenderung berlaku pada orang dewasa yang lebih tua. Jepun mempunyai beberapa ciri yang menjadikannya sesuai untuk menganalisis kesan pandemik terhadap kadar kematian kanser, termasuk populasinya yang besar iaitu 123 juta, ketersediaan statistik rasmi, dan kadar ketepatan sijil kematian yang tinggi iaitu 80% mengikut kajian bedah siasat [ [13](#) ].

## Bahan dan kaedah

---

### Data statistik

Data yang digunakan dalam analisis ini semuanya adalah data kebangsaan yang tersedia secara umum. Angka kematian diperoleh daripada Statistik Penting [ [14](#) ], yang merangkumi kematian bulanan dan tahunan mengikut sebab, jantina, dan umur (kumpulan umur lima tahun). Kematian akibat kanser dibahagikan kepada 20 subklasifikasi. Hanya individu Jepun yang tinggal di Jepun dimasukkan. Anggaran populasi mengikut kumpulan umur yang diperlukan untuk analisis yang diselaraskan mengikut umur juga diperoleh daripada data kebangsaan [ [15](#) ]. Bilangan orang yang disahkan dijangkiti COVID-19 diperoleh daripada laman web Kementerian Kesihatan, Buruh dan Kebajikan [ [16](#) ]. Kadar vaksinasi mengikut kumpulan umur diperoleh daripada laman web Pejabat Perdana Menteri dan Kementerian Kesihatan, Buruh dan Kebajikan [ [1](#) , [17](#) ].

### Kadar kematian khusus umur (ASMR)

Jumlah kematian kasar tahunan dikumpulkan mengikut kumpulan umur 10 tahun untuk julat umur 0-39, yang mempunyai lebih sedikit kematian, dan dalam kumpulan umur lima tahun untuk julat umur 40-89, yang mempunyai lebih banyak kematian. Walau bagaimanapun,

disebabkan saiz sampel yang kecil, umur 90 tahun ke atas digabungkan ke dalam satu kumpulan.

$$\text{ASMR (setiap 100,000 orang)} = d_i \div p_i \times 100,000$$

$d_i$  = bilangan kematian kasar dalam kumpulan umur tersebut,  $p_i$  = bilangan dalam kumpulan umur tersebut dalam populasi yang diperhatikan

Pelarasan umur melalui penyeragaman langsung

Oleh kerana ASMR terlalu terperinci untuk memberikan gambaran keseluruhan kematian bagi semua jenis kanser, kami menggunakan kadar kematian yang diselaraskan umur (AMR) daripada penyeragaman langsung sebagai penunjuk yang diringkaskan. Untuk perbandingan kadar kematian dari semasa ke semasa, seperti dalam kajian kami, semua data adalah daripada populasi Jepun secara keseluruhan, dengan bilangan dan komposisi umur yang agak besar. Kadar kematian khusus setiap kumpulan umur diketahui, jadi penyeragaman langsung adalah sesuai [ 18 ]. Kementerian Kesihatan, Buruh dan Kebajikan di Jepun dilaporkan menggunakan penyeragaman langsung dengan data populasi standard yang terlicin dari 2015 (125.32 juta) [ 19 ], dan pendekatan yang sama telah digunakan dalam kajian ini. Formula untuk pengiraan adalah seperti berikut:

$$\text{bilangan kematian yang diselaraskan mengikut umur} = \sum (d_i \div p_i \times ps_i)$$

$$\text{Kadar kematian yang diselaraskan mengikut umur (AMR) (setiap 100,000 orang)} = \sum (d_i \div p_i \times ps_i) \div \sum ps_i \times 100,000$$

$i$ =kumpulan umur,  $d_i$  =bilangan kematian dalam kumpulan umur tersebut,  $p_i$  =bilangan dalam kumpulan umur tersebut dalam populasi yang diperhatikan,  $ps_i$  =bilangan dalam kumpulan umur tersebut dalam populasi piawai.

Pelarasan umur untuk kanser khusus jantina telah dilakukan menggunakan "set data populasi piawai terlicin khusus jantina 1" [ 20 ].

Dalam tahun lompat, kematian telah berlaku dalam 366 hari, jadi bilangan kematian tahunan dan AMR yang diselaraskan mengikut umur

telah didarabkan dengan 365/366 untuk pembetulan. Bilangan dan kadar kematian yang diselaraskan mengikut umur pada bulan Februari dalam tahun lompat juga telah dibetulkan untuk analisis bulanan.

Kematian berlebihan semasa pandemik COVID-19

Kematian berlebihan dalam kajian ini ditakrifkan seperti berikut:

$$\text{Bilangan kematian yang berlebihan} = D_o - D_p$$

$D_o$  = bilangan kematian yang diperhatikan,  $D_p$  = bilangan kematian yang diramalkan pada tahun atau bulan yang sepadan

$$\text{Kematian berlebihan (\%)} = (R_o - R_p) \div R_p \times 100$$

$R_o$  = kadar yang diperhatikan,  $R_p$  = kadar yang diramalkan pada tahun atau bulan yang sepadan (kadar ialah ASMR atau AMR)

Kadar ramalan berdasarkan tempoh 2010-2019 sebelum pandemik COVID-19 dikira menggunakan analisis regresi logistik [ 5 ]. AMR yang diramalkan untuk setiap bulan juga dikira menggunakan data dari bulan yang sepadan pada 2010-2019. R (versi 4.3.1; Pasukan Teras Pembangunan R, Vienna, Austria) telah digunakan untuk analisis statistik.

Selang keyakinan (CI) dan selang ramalan (PI) di sekitar kadar yang diramalkan dikira dengan nilai transformasi logit menggunakan formula berikut dan kemudian diubah secara songsang.

$$\text{varians baki } (\sigma^2) = \sum (V_{o_i} - V_{p_i})^2 \div (n - p - 1)$$

$$\text{ralat piawai } (SE_i) \text{ untuk selang keyakinan transformasi logit (1-CI)} = \sqrt{\sigma^2 \times \left( \frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2 \right)}$$

ralat piawai ( $SE_i$ ) untuk selang ramalan transformasi logit (l-PI) =  $\sqrt{\sigma^2 \times \left(1 + \frac{1}{n} + (x_i - \bar{x})^2 \div \sum (x_i - \bar{x})^2\right)}$

CI (l-CI) atau PI (l-PI) yang diubah suai logit =  $Vp_i \pm t_{n-p-1} (\text{kebarangkalian}) \times SE_i$

$Vo_i$  = ASMR atau AMR yang diubah suai logit,  $Vp_i$  = ASMR atau AMR yang diramalkan diubah suai logit,  $n$  = bilangan pemerhatian (di sini, ia adalah 10; dari 2010 hingga 2019),  $p$  = bilangan pemboleh ubah penjelasan (di sini, ia adalah 1),  $x_i$  = tahun semasa (di sini, ia adalah salah satu daripada 2010, 2011,  $\dots$ , 2022),  $\bar{x} = \sum x_i \div n$ ,  $t_{n-p-1} (\text{kebarangkalian})$  = nilai  $t$  pada darjah kebebasan ( $np-1$ ), dan kebarangkalian kepentingan

## Keputusan

Kematian daripada semua punca dan semua jenis kanser

Jadual 1 menunjukkan bilangan kematian kasar, kematian yang diselaraskan mengikut umur, dan kematian berlebihan bagi semua punca, semua jenis kanser, dan setiap jenis kanser dengan kadar kematian berlebihan semasa pandemik pada tahun 2020, 2021, dan 2022. Setiap jenis kanser disenaraikan dalam susunan menurun bilangan kematian pada tahun 2022. Bilangan kematian tahunan yang diselaraskan mengikut umur pada tahun 2020, 2021, dan 2022 semasa pandemik ialah 1,206,126, 1,244,976, dan 1,320,768 daripada semua punca, dan 345,248, 345,625, dan 344,114 daripada semua kanser, masing-masing. Pada tahun 2020, tahun pertama pandemik, terdapat kematian defisit yang ketara bagi semua punca (PI < 99% lebih rendah) dan tiada kematian berlebihan bagi semua kanser. Walau bagaimanapun, pada tahun 2021, terdapat lebih kematian yang ketara sebanyak 2.1% (>99% PI atas) untuk semua punca dan 1.1% (>95% PI atas) untuk semua jenis kanser. Pada tahun 2022, lebih kematian meningkat kepada 9.6% (>99% PI atas) untuk semua punca dan 2.1% (>99% PI atas) untuk semua jenis kanser. Pada tahun 2022, bilangan kematian lebih adalah 115,799 (95%CI: 106,018, 125,501) untuk semua punca dan 7,162 (95%CI: 4,786, 9,522) untuk semua jenis kanser. Antara 20 subklasifikasi, lima kanser dengan kematian terbanyak (kanser paru-paru, kolorektal, perut, pankreas dan hati) menyumbang 61% daripada kematian akibat semua jenis kanser. Kedudukan bilangan kematian bagi setiap jenis kanser hampir tidak berubah dari tahun 2020 hingga 2022.

Jadual 1. Kematian kasar, kematian yang disesuaikan dengan umur dan kematian berlebihan yang diperhatikan bagi semua punca, semua jenis kanser dan setiap jenis kanser dengan kadar kematian berlebihan semasa pandemik pada tahun 2020, 2021 dan 2022.

Setiap jenis kanser disenaraikan dalam susunan menurun bilangan kematian pada tahun 2022.

Mortaliti berlebihan = (AMR diperhatikan - AMR yang diramalkan) / AMR yang diramalkan \* 100 (%). (AMR yang diramalkan berdasarkan tahun pra-pandemik 2010-2019 dikira menggunakan regresi logistik.)

Simbol ‡ untuk >99%, \* >95% atas, †<99%, ‡<95% selang ramalan (PI) bawah

| Punca kematian dan kod ICD-10                                           | Bilangan kematian kasar |           |           | Bilangan kematian yang diselaraskan mengikut umur |           |           |           | Bilangan kematian berlebihan (d disesuaikan mengikut umur) |       |   |  |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------|-----------|---------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|------------------------------------------------------------|-------|---|--|
|                                                                         | Semua punca kematian    | 1,372,648 | 1,439,809 | 1,568,961                                         | 1,206,126 | 1,244,976 | 1,320,768 | -28,126                                                    | ‡     |   |  |
| Neoplasma malignan C00-C97                                              | 378,356                 | 381,497   | 385,787   | 345,248                                           | 345,625   | 344,114   | -1,379    | 3,870                                                      | 7,162 | - |  |
| Subklasifikasi Neoplasma malignan trakea, bronkus dan paru-paru C33-C34 | 75,581                  | 76,212    | 76,664    | 68,721                                            | 68,832    | 68,292    | -352      | 672                                                        | 1,033 | - |  |
| Neoplasma                                                               | 51,784                  | 52,416    | 53,088    | 47,303                                            | 47,498    | 47,338    | -859      | -380                                                       | -259  | - |  |

malignan  
kolon, sigmoid  
dan rektum  
C18-C20

|           |        |        |        |        |        |        |      |     |     |   |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|-----|---|
| Neoplasma | 42,318 | 41,624 | 40,711 | 38,388 | 37,458 | 35,940 | -199 | 366 | 286 | - |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|-----|---|

malignan  
perut C16

|           |        |        |        |        |        |        |     |     |     |   |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|---|
| Neoplasma | 37,674 | 38,578 | 39,468 | 34,590 | 35,249 | 35,593 | 296 | 651 | 688 | ( |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|---|

malignan  
pankreas C25

|           |        |        |        |        |        |        |      |     |     |   |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|-----|---|
| Neoplasma | 28,592 | 28,934 | 29,646 | 26,024 | 26,065 | 26,273 | -115 | 149 | 579 | - |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|-----|---|

malignan lain  
yang tinggal  
dalam C00–  
C97

|           |        |        |        |        |        |        |     |     |     |   |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|---|
| Neoplasma | 24,839 | 24,102 | 23,621 | 22,561 | 21,708 | 20,960 | -42 | 161 | 421 | - |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|---|

malignan hati  
dan saluran  
hempedu  
intrahepatik  
C22

|           |        |        |        |        |        |        |      |     |    |   |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|----|---|
| Neoplasma | 17,772 | 18,172 | 17,758 | 15,810 | 15,990 | 15,303 | -255 | 333 | 43 | - |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-----|----|---|

malignan  
pundi  
hempedu dan  
bahagian lain  
saluran

empedu C23–  
C24

|                                                                       |        |        |        |        |        |        |      |      |      |   |
|-----------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|------|------|---|
| Neoplasma<br>malignan<br>payudara C50                                 | 14,650 | 14,803 | 15,911 | 14,089 | 14,185 | 15,109 | -558 | -631 | 122  | - |
| Limfoma<br>malignan C81–<br>C86                                       | 13,995 | 13,997 | 14,230 | 12,591 | 12,507 | 12,437 | 239  | 64   | -98  | - |
| Neoplasma<br>malignan<br>prostat C61                                  | 12,758 | 13,216 | 13,440 | 10,775 | 10,981 | 10,835 | 131  | 547  | 604  | - |
| Neoplasma<br>malignan<br>esofagus C15                                 | 10,978 | 10,958 | 10,918 | 10,298 | 10,248 | 10,105 | -381 | -226 | -170 | - |
| Leukemia<br>C91–C95                                                   | 8,983  | 9,120  | 9,758  | 8,280  | 8,397  | 8,868  | -16  | 143  | 656  | - |
| Neoplasma<br>malignan<br>pundi kencing<br>C67                         | 9,166  | 9,443  | 9,597  | 8,060  | 8,196  | 8,114  | -181 | -68  | -171 | - |
| Neoplasma<br>malignan bibir,<br>rongga mulut<br>dan faring<br>C00–C14 | 7,826  | 8,000  | 8,429  | 7,257  | 7,364  | 7,636  | -46  | 92   | 395  | - |
| Neoplasma                                                             | 6,806  | 6,818  | 7,156  | 6,568  | 6,589  | 6,877  | -73  | -86  | 168  | - |

malignan

uterus C53–

C55

|           |       |       |       |       |       |       |     |     |     |   |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|---|
| Neoplasma | 4,875 | 5,081 | 5,182 | 4,732 | 4,928 | 4,989 | 114 | 347 | 442 | : |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|-----|---|

malignan ovari

C56

|           |       |       |       |       |       |       |      |     |     |   |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----|-----|---|
| Neoplasma | 4,295 | 4,351 | 4,391 | 3,857 | 3,888 | 3,850 | -136 | -45 | -22 | - |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----|-----|---|

malignan lain

limfoid,

hematopoietik,

dsb. C88–C90,

C96

|           |       |       |       |       |       |       |      |     |      |   |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----|------|---|
| Neoplasma | 2,847 | 3,054 | 3,106 | 2,729 | 2,944 | 2,966 | -165 | -46 | -120 | - |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-----|------|---|

malignan

sistem saraf

pusat C70–

C72, C75.1–

C75.3

|           |       |       |       |       |       |       |   |   |    |   |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|----|---|
| Keganasan | 1,707 | 1,718 | 1,806 | 1,532 | 1,512 | 1,546 | 8 | 1 | 47 | ( |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|----|---|

kulit C43–C44

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
| Neoplasma | 781 | 795 | 798 | 714 | 721 | 707 | -62 | -27 | -15 | - |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|

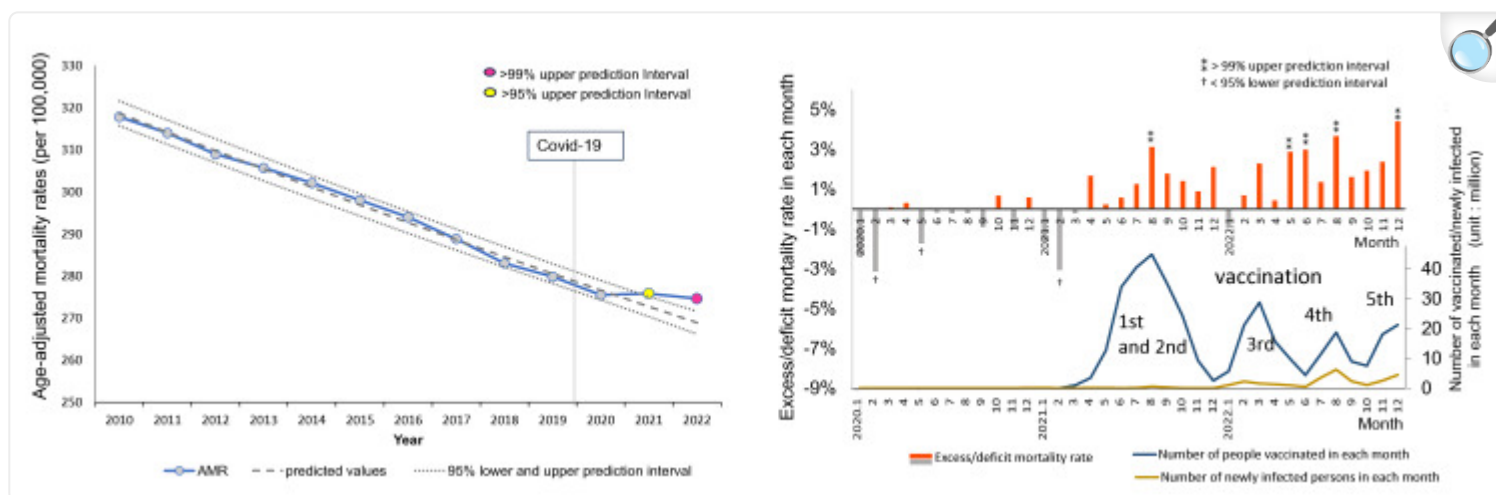
malignan

larinks C32

[Buka dalam tab baharu](#)

Rajah [1](#) menunjukkan AMR tahunan dari semasa ke semasa dan kadar kematian berlebihan setiap bulan semasa pandemik COVID-19 (2020-2022) bagi semua jenis kanser. AMR telah menurun sehingga 2020 (AMR 275.5/100,000 populasi), tetapi penurunan ini berhenti selepas 2021, melebihi 95% PI atas pada 2021 (AMR 275.8/100,000) dan 99% PI atas pada 2022 (AMR 274.6/100,000). Seperti yang ditunjukkan di sebelah kanan, kematian berlebihan bulanan (%) melebihi 99% PI atas buat kali pertama pada Ogos 2021, bertepatan dengan puncak vaksinasi beramai-ramai pertama dan kedua dan meningkat semula dari Mei 2022, dua bulan kemudian puncak vaksinasi beramai-ramai ketiga, sekali lagi melebihi 99% PI atas selama empat bulan sehingga Disember.

Rajah 1. Kadar kematian terlaras umur (AMR) dari semasa ke semasa dan kematian berlebihan dalam setiap bulan: semua jenis kanser.



[Buka dalam tab baharu](#)

(Sebelah kiri) Kadar kematian terlaras umur (AMR) yang diperhatikan (setiap 100,000 populasi) diwakili oleh garis biru dengan tanda, trend yang diramalkan melalui analisis regresi logistik oleh garis putus-putus, dan selang ramalan (PI) 95% oleh garis putus-putus. Penanda diserlahkan dalam warna kuning selama bertahun-tahun dengan angka melebihi 95% daripada PI atas, dan merah jambu selama bertahun-tahun dengan angka melebihi 99% daripada PI atas. Garis menegak menunjukkan kedatangan COVID-19 di Jepun. Terdapat trend penurunan sehingga 2020, tetapi penurunan itu berhenti selepas 2021, dengan angka melebihi PI atas 95% pada 2021 dan PI atas 99% (garisan tidak ditunjukkan) pada 2022.

(Sebelah kanan) Paksi mendatar menunjukkan setiap bulan semasa pandemik pada tahun 2020, 2021, dan 2022, manakala paksi menegak di sebelah kiri menunjukkan lebih kematian (%), dikira sebagai (AMR yang diperhatikan – AMR yang diramalkan pada bulan yang sepadan) / AMR yang diramalkan pada bulan yang sepadan \* 100. AMR yang diramalkan berdasarkan tempoh 2010–2019 sebelum pandemik COVID-19 dianggarkan melalui analisis regresi logistik.

Simbol \* menandakan PI atas >99%, dan † <95% PI bawah. Paksi menegak di sebelah kanan menunjukkan bilangan vaksinasi domestik dan kematian yang disebabkan oleh COVID-19.

Lebih kematian bulanan melebihi 99% PI atas buat kali pertama pada Ogos 2021, serentak dengan kemuncak vaksinasi beramai-ramai pertama dan kedua, dan sekali lagi melebihi 99% PI atas selama empat bulan dari Mei 2022, dua bulan selepas kemuncak vaksinasi beramai-ramai ketiga.

### Kematian khusus umur untuk semua jenis kanser

Sebelum pandemik (2010-2019), kadar kematian kasar khusus umur untuk semua jenis kanser mempunyai trend penurunan dalam semua kumpulan umur, kecuali kumpulan umur 90+ (data tidak ditunjukkan). Pada tahun 2020, kematian defisit diperhatikan dalam kebanyakan kumpulan umur, kecuali kumpulan umur 75-79. Walau bagaimanapun, ini secara beransur-ansur beralih kepada kematian berlebihan pada tahun 2021 dan meningkat pada tahun 2022 dalam hampir semua kumpulan umur, kecuali kumpulan 65-69 dan 85+. Dalam kumpulan umur 75-79, kematian berlebihan adalah 3.9% (95%CI: 2.6, 5.3) pada tahun 2020, 7.9% (6.4, 9.5) pada tahun 2021, dan 9.5% (7.8, 11.4) pada tahun 2022, setiap satu melebihi PI atas 99%. Dalam kumpulan umur 80-84 tahun, kadar kematian berlebihan adalah 2.9% (1.4, 4.5) pada tahun 2022, melebihi 95% PI atas. Tiada kepentingan statistik dikesan dalam kumpulan umur yang lebih muda, yang mempunyai sedikit kematian. Carta di bawah menunjukkan bahawa bilangan kematian daripada semua jenis kanser adalah tertinggi dalam kumpulan umur 80-84 tahun (Rajah 2). Menurut Jadual 2, lebih daripada 90% orang yang berumur 70 tahun ke atas telah menerima dos vaksin ketiga [1, 17]. Kementerian Kesihatan, Buruh dan Kebajikan melaporkan bahawa lebih daripada 99.9% formulasi yang diberikan adalah mRNA-LNP, dengan BNT162b2 menyumbang 78.1% dan mRNA-1273 menyumbang 21.8% [17], sehingga dos ketiga dengan vaksin monovalen.

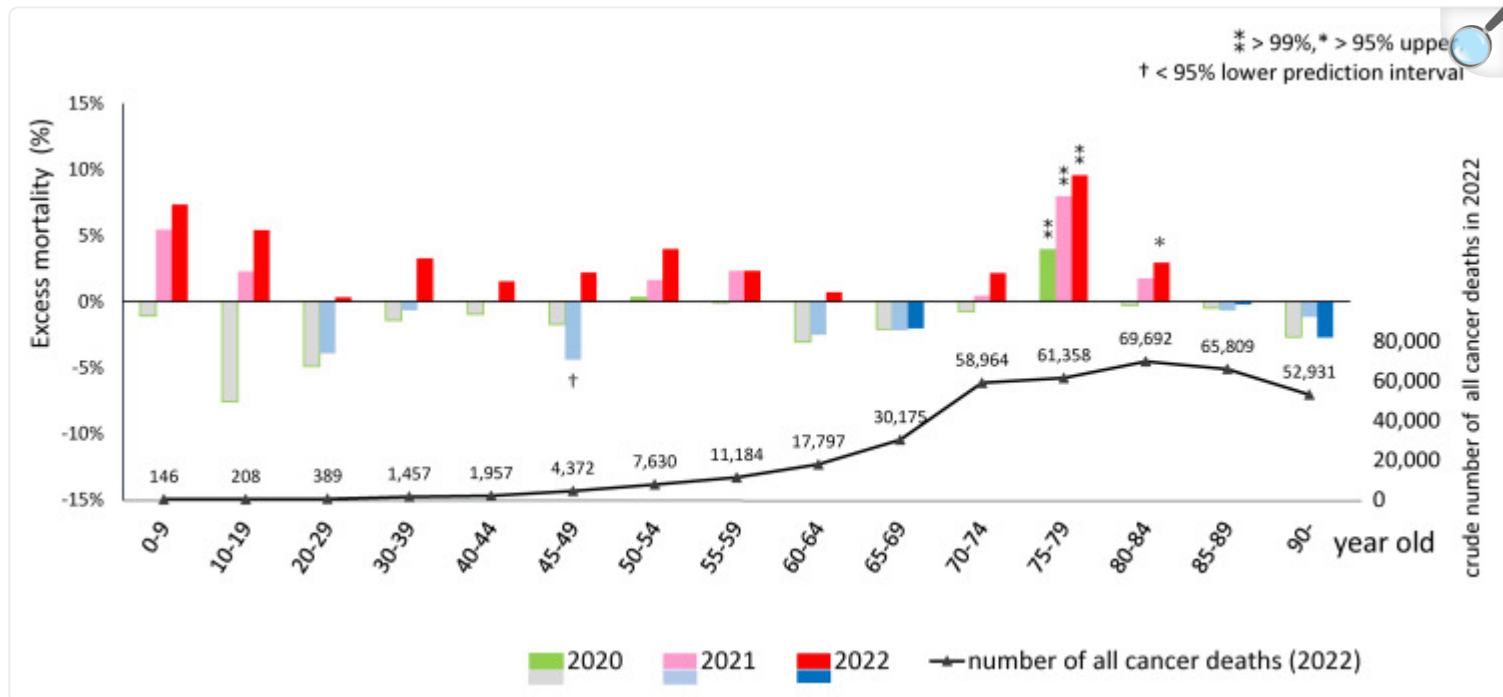
Jadual 2. Kadar vaksinasi mengikut kumpulan umur sehingga Mac 2023.

Lebih daripada 90% orang yang berumur 70 tahun ke atas telah menerima dos vaksin ketiga.

| Kumpulan umur<br>(tahun) | 6 bulan-4<br>※ | 5-11  | 12-19 | 20-29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | 60-69 | 70-79 | 80-89 | 90-   |
|--------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dos pertama dan<br>kedua | 3.1%           | 16.2% | 67.4% | 80.2% | 80.5% | 82.9% | 90.7% | 91.5% | 93.7% | 97.7% | 99.3% |
| Dos ketiga               | 0.9%           | 8.1%  | 42.8% | 56.1% | 58.8% | 65.0% | 79.0% | 86.5% | 91.1% | 95.1% | 96.0% |

[Buka dalam tab baharu](#)

Rajah 2. Kematian berlebihan semasa pandemik pada tahun 2020, 2021, dan 2022 (atas) dan kematian kasar akibat kanser pada tahun 2022 (bawah) dalam setiap kumpulan umur.



[Buka dalam tab baharu](#)

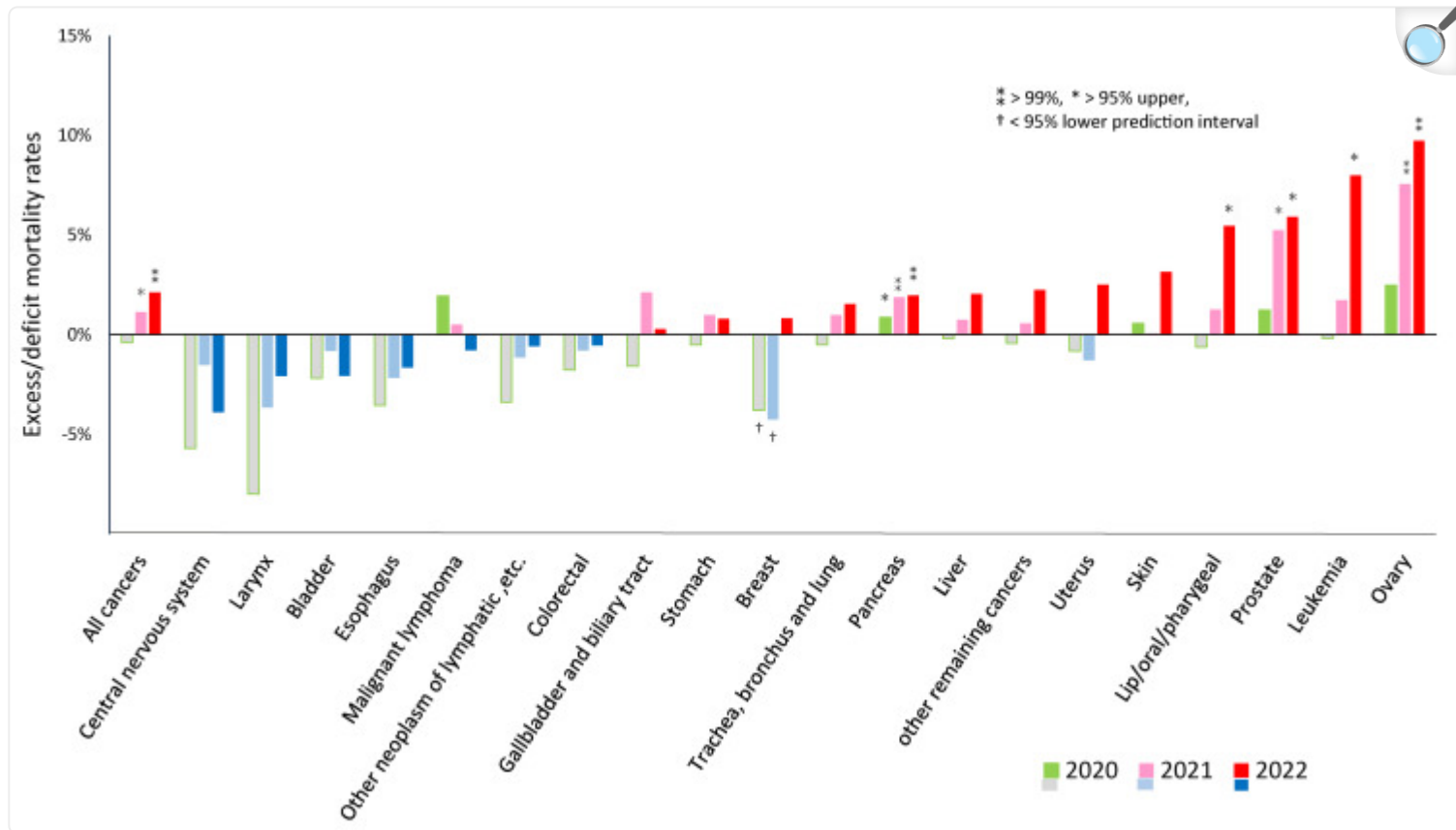
Mortaliti khusus umur yang berlebihan = (ASMR diperhatikan – ASMR yang diramalkan) / ASMR yang diramalkan \* 100 (%). ASMR yang diramalkan berdasarkan tempoh 2010-2019 sebelum pandemik COVID-19 dikira menggunakan regresi logistik. Simbol \* menandakan PI atas >99%, \* PI atas >95%, dan † <95% PI lebih rendah. Pada tahun 2020, mortaliti defisit diperhatikan dalam kebanyakan kumpulan umur kecuali kumpulan umur 75–79. Walau bagaimanapun, mortaliti meningkat secara beransur-ansur pada tahun 2021 dan lebih ketara pada tahun 2022 dalam hampir semua kumpulan umur kecuali kumpulan umur 65–69 dan 85+. Dalam kumpulan umur 75–79 tahun, kematian berlebihan adalah 3.9% (95%CI: 2.6, 5.3) pada tahun 2020, 7.9% (95%CI: 6.4, 9.5) pada tahun 2021, dan 9.5% (95%CI: 7.8, 11.4) pada tahun 2022, melebihi 99% PI atas.

Dalam kumpulan umur 80–84 tahun, kematian berlebihan adalah 2.9% (1.4, 4.5) pada tahun 2022, melebihi 95% PI atas. Tiada kepentingan statistik dikesan dalam kumpulan umur yang lebih muda, yang mempunyai sedikit kematian. Carta di bawah menunjukkan bahawa bilangan kematian daripada semua jenis kanser adalah tertinggi dalam kumpulan umur 80–84 tahun.

### Kematian mengikut jenis kanser

Rajah 3 menggambarkan lebih kematian bagi setiap jenis kanser. Pada tahun 2020, hanya kanser pankreas yang sedikit melebihi 95% PI atas. Walau bagaimanapun, kematian berlebihan yang signifikan secara statistik diperhatikan untuk tiga daripada 20 jenis kanser pada tahun 2021, dan lima daripada 20 pada tahun 2022. Jenis-jenis tersebut adalah kanser ovari, leukemia, kanser prostat, kanser bibir/oral/faring, dan kanser pankreas, secara menurun pada tahun 2022. AMR melebihi nilai yang diramalkan sebanyak 7.6% (95%CI: 5.6, 9.5) pada tahun 2021 dan 9.7% (7.5, 12.0) pada tahun 2022 untuk kanser ovari, 1.7% (-2.1, 5.7) dan 8.0% (3.4, 12.8) untuk leukemia, 5.3% (2.7, 7.9), 5.9% (3.0, 8.9) untuk kanser prostat, 1.3% (-1.4, 4.1) dan 5.5% (2.3, 8.7) untuk kanser bibir/oral/faring, dan 1.9% (0.4, 3.4) dan 2.0% (0.3, 3.7) untuk kanser pankreas. Kanser payudara mempunyai defisit kematian yang ketara pada tahun 2020 dan 2021, yang beralih kepada lebih pada tahun 2022, walaupun tanpa kepentingan statistik.

Rajah 3. Kematian berlebihan bagi setiap jenis kanser semasa pandemik pada tahun 2020, 2021, dan 2022.



[Buka dalam tab baharu](#)

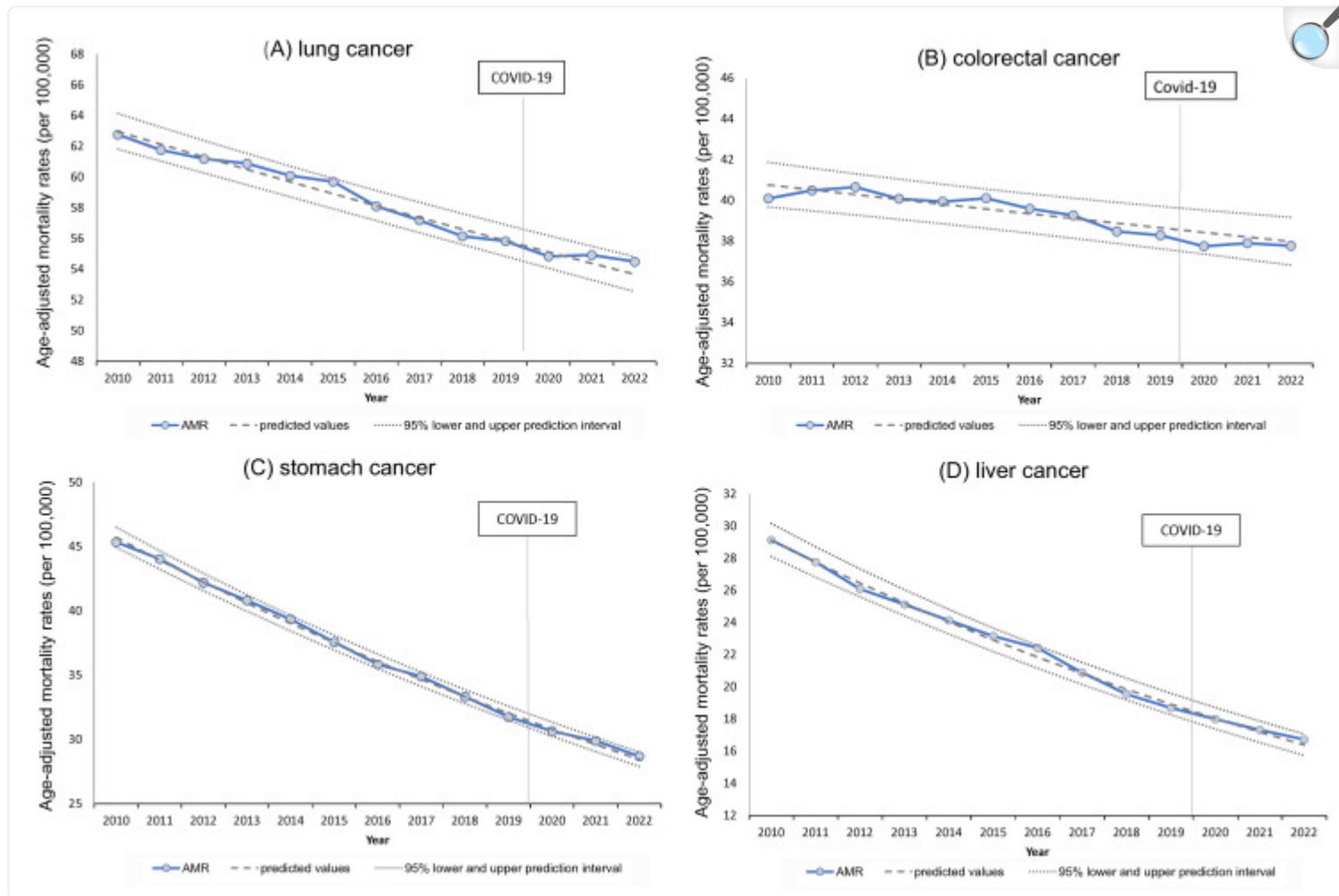
Mortaliti berlebihan = (AMR diperhatikan – AMR yang diramalkan) / AMR yang diramalkan \* 100 (%).

AMR yang diramalkan berdasarkan tempoh 2010–2019 sebelum pandemik dikira menggunakan regresi logistik. Simbol ‡ menandakan PI atas >99%, PI atas \* >95% dan PI bawah † <95%.

Seperti yang ditunjukkan di hujung kiri, kematian berlebihan daripada semua jenis kanser diperhatikan pada tahun 2021 dan 2022, setiap satu melebihi 95% atau 99% PI atas. Daripada 20 jenis kanser, lima menunjukkan kematian berlebihan yang ketara: ini adalah kanser ovari, leukemia, prostat, kanser bibir/oral/faring, dan pankreas, dalam susunan menurun angka 2022. Kanser payudara mempunyai kematian defisit yang ketara pada tahun 2020 dan 2021, yang kemudiannya beralih kepada kematian berlebihan, walaupun tanpa kepentingan statistik.

AMR untuk empat jenis kanser dengan kematian terbanyak (kanser paru-paru, kolorektal, perut dan hati) menunjukkan trend penurunan sehingga tahun pertama pandemik pada tahun 2020, tetapi kadar penurunan menjadi perlahan pada tahun 2021 dan 2022. Namun begitu, AMR kekal dalam lingkungan PI 95% (Rajah [4](#)).

Rajah 4. Trend kadar kematian yang disesuaikan dengan umur dari semasa ke semasa untuk kanser utama (paru-paru, kolorektal, perut dan hati).



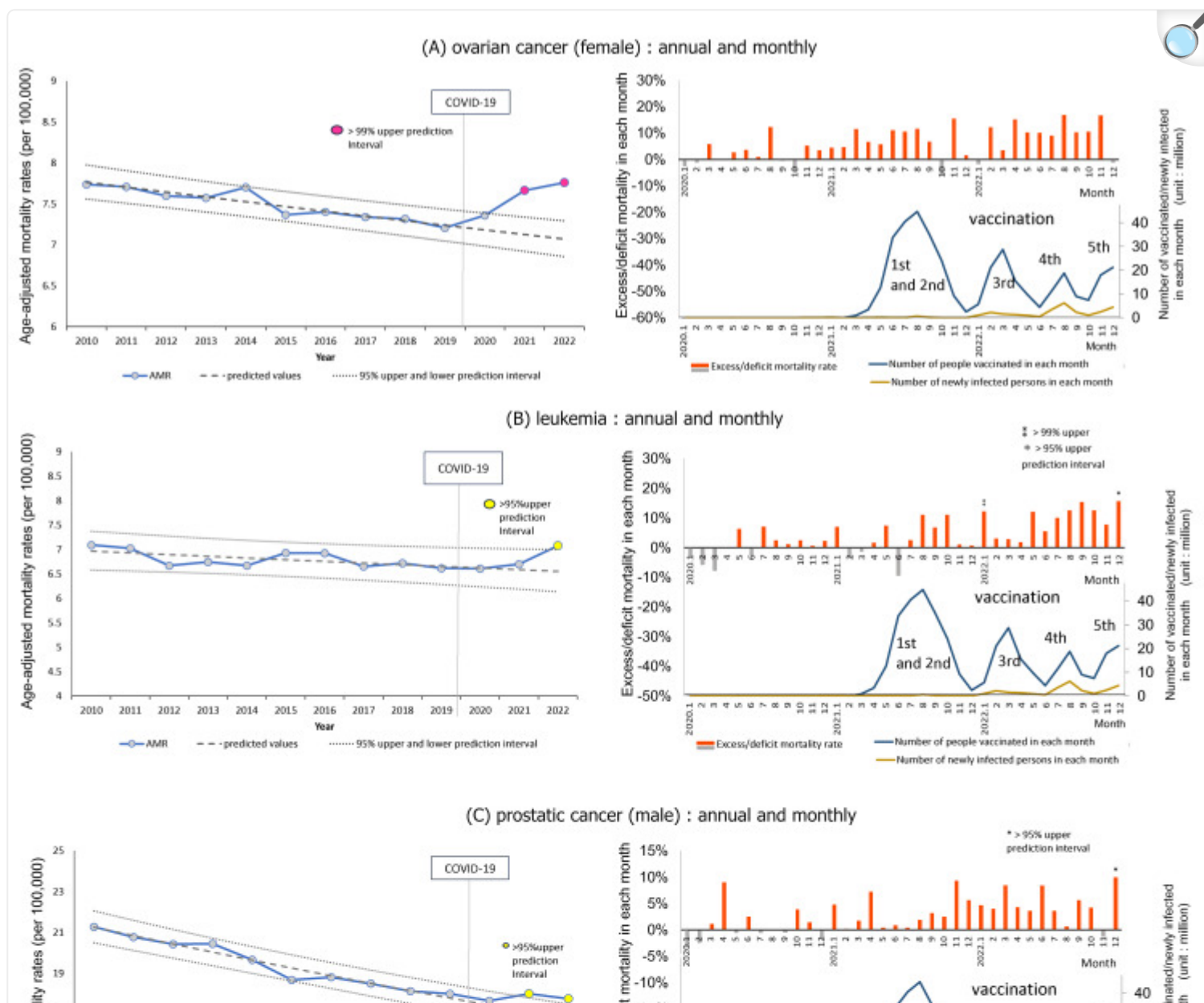
[Buka dalam tab baharu](#)

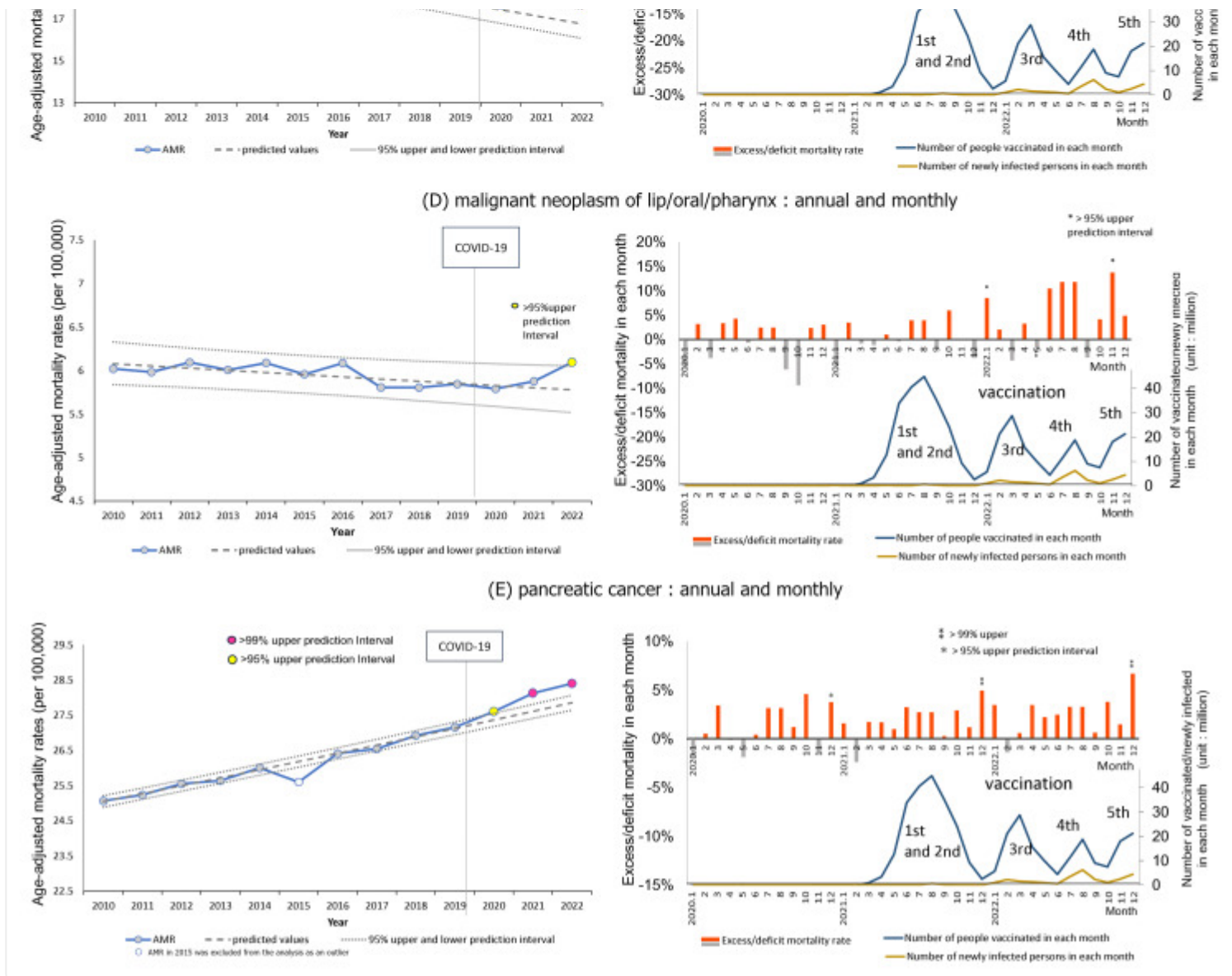
Kanser paru-paru, kolorektal, perut dan hati semuanya menunjukkan trend penurunan yang serupa dalam kadar kematian yang disesuaikan dengan usia (AMR). Walau bagaimanapun, penurunan ini menjadi perlahan, dan AMR secara beransur-ansur melebihi nilai yang diramalkan pada tahun 2021 dan 2022 untuk semua, kecuali kanser kolorektal. Kanser pankreas, penyebab kematian keempat utama, akan dihuraikan kemudian.

Trend untuk jenis kanser dengan kematian berlebihan pada tahun 2021 dan 2022

Lima jenis kanser, iaitu kanser ovari, leukemia, prostat, kanser bibir/oral/faring, dan pankreas, mempunyai AMR melebihi nilai yang diramalkan pada tahun 2021 dan/atau 2022. Rajah 5 menggambarkan trend mengikut tahun dan bulan untuk jenis kanser ini. Empat daripadanya menunjukkan trend menurun secara beransur-ansur, manakala kanser pankreas menunjukkan trend menaik dari semasa ke semasa. Kelima-lima jenis kanser menunjukkan peningkatan pada tahun 2021 berbanding tahun 2020, dengan kanser ovari, prostat, dan pankreas melebihi 95% PI atas pada tahun 2021, dan kelima-lima jenis kanser melebihi 95% PI atas pada tahun 2022. Mortaliti berlebihan bulanan secara beransur-ansur meningkat untuk kanser ini pada tahun 2021-2022 berbanding tahun 2020.

Rajah 5. Kadar kematian terlaras umur (AMR) dari semasa ke semasa dan kematian berlebihan dalam setiap bulan untuk kanser dengan kematian berlebihan pada tahun 2021 dan 2022.





[Buka dalam tab baharu](#)

Lihat Rajah 1 untuk penjelasan tentang paksi, unit dan elemen lain bagi graf.

### (A) Kanser ovari

Terdapat trend menurun secara beransur-ansur dari tahun 2010, sedikit peningkatan dari tahun 2020, dan peningkatan yang ketara dari tahun 2021 hingga 2022, dengan AMR melebihi 99% PI atas pada tahun 2021 dan 2022. Mortaliti berlebihan bulanan secara beransur-ansur meningkat sepanjang tahun 2021 dan 2022.

### (B) Leukemia

AMR tahunan leukemia perlahan-lahan menurun atau mendatar bermula pada tahun 2010, tetapi meningkat dengan ketara pada tahun 2022, melebihi 95% PI atas. AMR bulanan melebihi 99% PI atas pada bulan Januari dan 95% PI atas pada bulan Disember 2022.

### (C) Kanser prostat

AMR tahunan menunjukkan trend menurun secara beransur-ansur bermula pada tahun 2010, tetapi meningkat bermula pada tahun 2021, melebihi 95% PI atas pada tahun 2021 dan 2022. Mortaliti berlebihan bulanan secara beransur-ansur meningkat sepanjang tahun 2021 dan 2022, melebihi 95% PI atas pada Disember 2022.

### (D) Kanser bibir/oral/faring

AMR tahunan dari semasa ke semasa menunjukkan trend menurun secara beransur-ansur, tetapi meningkat pada tahun 2022, melebihi 95% PI atas. Kematian berlebihan bulanan meningkat dengan lebih jelas selepas vaksinasi besar-besaran ketiga untuk COVID-19 pada tahun 2022, melebihi 95% PI atas pada Januari dan Disember 2022.

### (E) Kanser pankreas

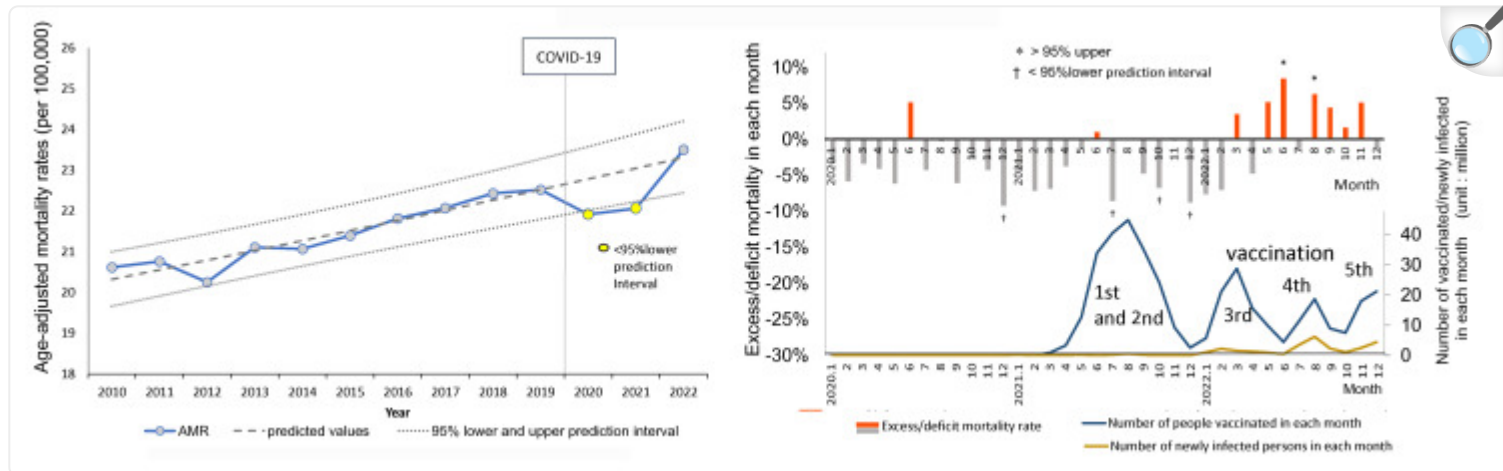
AMR pada tahun 2015 telah dikecualikan daripada analisis kerana ia merupakan pencilan yang jelas atas sebab yang tidak diketahui.

AMR tahunan kanser pankreas meningkat dari tahun 2010, mula melebihi 95% PI atas pada tahun 2020, dan kemudian menyimpang lagi dan meningkat antara tahun 2021 dan 2022, melebihi 99% PI atas. Mortaliti berlebihan bulanan dilihat dari tahun 2020, melebihi 95% PI atas pada Disember 2020, dan meningkat lebih jauh, melebihi 99% PI atas pada Disember 2021 dan 2022.

Jenis kanser dengan kematian berlebihan bulanan: kanser payudara

Daripada baki 15 jenis kanser yang mana AMR tahunannya tidak melebihi 95% PI, satu-satunya jenis kanser yang mana AMR bulannya menyimpang daripada 95% PI beberapa kali dalam setahun ialah kanser payudara pada wanita. AMR tahunan untuk kanser payudara pada wanita berada di bawah 95% PI yang lebih rendah pada tahun 2020 dan 2021, dan ia meningkat pada tahun 2022 tetapi kekal dalam 95% PI (Rajah 6, sebelah kiri). Lebih kematian bulanan yang signifikan secara statistik muncul beberapa bulan selepas puncak vaksinasi beramai-ramai ketiga, melebihi 95% PI atas dua kali pada tahun 2022 (sebelah kanan).

Rajah 6. Kadar kematian yang diselaraskan mengikut umur (AMR) dari semasa ke semasa dan kematian berlebihan dalam setiap bulan semasa pandemik: kanser payudara.



[Buka dalam tab baharu](#)

Lihat Rajah 1 untuk penjelasan tentang paksi, unit dan elemen lain bagi graf.

AMR tahunan untuk kanser payudara dalam kalangan wanita berada di bawah PI 95% lebih rendah pada tahun 2020 dan 2021, dan meningkat pada tahun 2022, tetapi tanpa kepentingan statistik (sebelah kiri). Lebih kematian bulanan muncul beberapa bulan kemudian, selepas vaksinasi beramai-ramai ketiga, melebihi PI atas 95% dua kali pada tahun 2022 (sebelah kanan).

## Perbincangan

Scherb et al. menganggarkan kematian berlebihan kasar untuk semua punca semasa pandemi COVID-19 di Jepun pada tahun 2020, 2021, dan 2022 masing-masing adalah -2.84% (95%CI: -4.46, -1.25), 0.80% (-0.83, 2.40), dan 8.37% (6.74, 9.97), menggunakan ramalan trend logistik linear berdasarkan tahun 2005 hingga 2019 [ 5 ]. Dalam kajian kami, kami menganggarkan kematian berlebihan yang diselaraskan mengikut umur melalui regresi logistik dengan ramalan dari tahun 2010 hingga 2019 dan mengira -2.3% (-2.7, -1.9), 2.1% (1.6, 2.6), dan 9.6% (9.0, 10.2). Keputusan ini nampaknya konsisten. Bagi semua jenis kanser, kami menganggarkan lebih kematian masing-masing adalah -0.4% (-0.9, 0.1), 1.1% (0.5, 1.8), dan 2.1% (1.4, 2.8), menunjukkan tiada lebih pada tahun 2020 dan peningkatan yang ketara secara statistik pada tahun 2021 dan terutamanya pada tahun 2022.

#### Penemuan pada tahun 2020, semasa tahun pertama pandemi

Kematian akibat semua jenis kanser tidak meningkat pada tahun 2020. Satu-satunya sisihan yang signifikan secara statistik daripada ramalan pada tahun 2020 ialah lebih 3.9% dalam semua kematian akibat kanser dalam kalangan kumpulan umur 75-79 tahun, lebih yang sangat sedikit (0.9%) dalam kematian akibat kanser pankreas, dan defisit 3.8% dalam kematian akibat kanser payudara (defisit 4.3% dalam kematian akibat kanser payudara juga diperhatikan pada tahun 2021). Pada tahun 2020, strain SARS-CoV-2 yang sangat virulen memasuki Jepun, tetapi terdapat sedikit kematian yang disebabkan oleh COVID-19 di Jepun [ 21 ]. Pengisytiharan darurat pandemi telah dikeluarkan tiga kali sebelum September 2021, meminta penjarakan sosial dan mendapatkan kemasukan ke hospital untuk pesakit COVID-19. Kajian pemodelan telah dijalankan di beberapa negara untuk menganggarkan kesan pandemi terhadap kematian akibat kanser [ 7, 8 ]. Malah, semasa gelombang pertama COVID-19 di Belgium pada Mac dan April 2020, kematian akibat kanser meningkat masing-masing sebanyak 10% dan 33%, berbanding bilangan kematian yang diramalkan dari 2013 hingga 2018 [ 9 ]. Di Madurai, sebuah bandar di selatan India, kematian yang disebabkan oleh kanser meningkat 109% semasa minggu-minggu pertama perintah berkurung [ 10 ]. Di Brazil, semasa gelombang pertama pada Mac hingga Mei 2020, bilangan biopsi, kolonoskopi, mamogram dan pembedahan onkologi menurun masing-masing sebanyak 29%, 57%, 55% dan 9%, berbanding angka pra-pandemi. Akibatnya, bilangan kemasukan ke hospital untuk kanser menurun sebanyak 21%, manakala kadar kematian pesakit kanser yang dimasukkan ke hospital meningkat sebanyak 14% [ 22 ]. Di Jepun, bilangan saringan untuk kanser gastrik, paru-paru, kolorektal, payudara dan rahim dalam komuniti menurun sebanyak 24.4% (di tempat kerja, hanya 0.9%) pada tahun 2020 dan nampaknya telah kembali kepada trend asal pada tahun 2021 [ 23 ]. Bilangan pembedahan yang ketara untuk kanser gastrousus menurun sebanyak 6.2% pada tahun 2020 dan 5.1% pada tahun 2021 berbanding dengan tahun 2018 dan 2019 [ 23 ]. Penurunan penjagaan kanser sedemikian boleh menjelaskan lebih kematian akibat kanser dalam kalangan kumpulan

umur 75-79 tahun dan sedikit peningkatan dalam kematian akibat kanser pankreas yang diperhatikan pada tahun 2020 dalam kajian kami. Sebab-sebab penurunan kematian akibat kanser payudara pada tahun 2020-2021 tidak diketahui.

Penemuan pada tahun 2021 dan 2022, tahun kedua dan ketiga pandemik

Penemuan statistik mengenai kematian akibat kanser pada tahun 2021-2022 boleh diringkaskan seperti berikut.

Semua kematian akibat kanser: Lebihan yang signifikan secara statistik muncul pada tahun 2021 dan terus meningkat pada tahun 2022. Di samping itu, lebihan kematian bulanan yang signifikan diperhatikan selepas Ogos 2021, manakala vaksinasi besar-besaran terhadap populasi umum bermula sekitar April 2021. Terdapat trend lebihan dalam kematian akibat kanser merentasi kebanyakan kumpulan umur. Walau bagaimanapun, trend ini hanya signifikan secara statistik untuk kumpulan umur dengan kematian akibat kanser tertinggi: kumpulan umur 75-79 pada tahun 2021 dan kumpulan umur 75-84 pada tahun 2022. Lebih daripada 90% orang yang berumur lebih 70 tahun telah menerima dos vaksin ketiga.

Jenis Kanser: Kematian daripada jenis kanser yang paling biasa (kanser paru-paru, kolorektal, perut dan hati) menunjukkan trend menurun dalam tempoh pra-pandemik, dan kadar penurunan menjadi perlahan semasa pandemik tetapi kekal dalam lingkungan 95% PI. Sebaliknya, enam daripada 20 jenis kanser (kanser ovari, leukemia, prostat, bibir/oral/faring, pankreas dan payudara) mempunyai lebihan kematian yang signifikan secara statistik pada tahun 2021, yang terus meningkat pada tahun 2022. Pengurangan saringan kanser dan penjagaan kesihatan akibat perintah berkurung mungkin meningkatkan kematian bagi sebarang jenis kanser. Namun begitu, peningkatan ketara dalam kematian bagi enam jenis kanser tertentu tidak mungkin dijelaskan oleh kekurangan perkhidmatan penjagaan kesihatan. Bagi kejadian dalam tempoh ini, bilangan kasar semua pesakit yang berdaftar di pusat penjagaan kanser teras menunjukkan trend peningkatan untuk kanser prostat pada lelaki dan kanser payudara pada wanita pada tahun 2021, terutamanya pada tahun 2022 [ [24](#) ]. Walau bagaimanapun, ini tidak disesuaikan dengan umur dan tidak boleh dinilai sebagai peningkatan.

Pengaruh pelbagai dos vaksin mRNA-LNP

Berdasarkan laporan mengenai penjagaan kanser domestik [ [23](#) ] dan ketiadaan pengisytiharan darurat dari Oktober 2021 dan seterusnya, sekatan ke atas akses kepada saringan atau rawatan kanser nampaknya telah banyak dilonggarkan selepas akhir tahun 2021. Vaksinasi besar-besaran dengan dos pertama dan kedua bermula pada musim bunga tahun 2021, dan kadar vaksinasi tidak lama kemudian memuncak pada musim panas tahun 2021 pada 80% penduduk. Kadar vaksinasi untuk dos ketiga memuncak pada musim bunga tahun 2022, pada 68%. Kini, Jepun juga menjalankan vaksinasi besar-besaran dengan dos ketujuh, menjadikannya negara dengan kadar vaksinasi tertinggi.

Penyelidik telah melaporkan bahawa vaksin mRNA-LNP SARS-CoV-2 mungkin menimbulkan risiko perkembangan dan perkembangan kanser [ [25-28](#) ]. Di samping itu, beberapa laporan kes telah menggambarkan kanser yang berkembang atau bertambah buruk selepas vaksinasi dan membincangkan kemungkinan hubungan kausal antara kanser dan vaksinasi mRNA-LNP [ [29-34](#) ].

Berdasarkan berat molekul mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), kandungan mRNA setiap dos dianggarkan sebanyak 13 trilion molekul dan 40 trilion molekul dalam mRNA-1273 (Moderna) [ [35](#), [36](#) ]. Jumlah sel dalam manusia dianggarkan sebanyak 37.2 trilion [ [37](#) ], menjadikan bilangan mRNA-LNP sangat tinggi, antara satu pertiga hingga bersamaan dengan jumlah sel. Selepas inokulasi, mRNA-LNP dihantar ke pelbagai organ, terutamanya hati, limpa, kelenjar adrenal, ovari dan sumsum tulang [ [38](#) ]. Dalam satu kajian, mRNA vaksin dikesan dalam nodus limfa orang yang divaksin dengan hibridisasi probe khusus vaksin mRNA SARS-CoV-2 7 hingga 60 hari selepas dos mRNA-1273 atau BNT162b2 kedua [ [39](#) ]. MRNA yang diubah suai dengan N1-metil-pseudouridin boleh menterjemahkan sejumlah besar protein lonjakan SARS-CoV-2 (protein-S) [ [40](#) ]. Protein-S muncul pada permukaan eksosom dalam darah orang yang divaksin [ [41](#) ]. Serpihan protein-S rekombinan khusus vaksin ditemui dalam spesimen darah 50% penerima vaksin dan masih dikesan tiga hingga enam bulan kemudian [ [42](#) ].

Sebaliknya, dalam kes jangkitan SARS-CoV-2, yang pada asasnya merupakan jangkitan pernafasan, protein-S virus hanya dikesan dalam serum sehingga 10-20 hari, walaupun pada pesakit yang mengalami penyakit akut yang teruk [ [43-45](#) ]. Strain Omicron yang dilemahkan muncul di Jepun pada awal tahun 2022 dan telah berleluasa di pelbagai tempat sejak itu. Seperti yang ditunjukkan dalam graf dalam Rajah [1](#), [5](#), dan 6, bilangan individu yang divaksin bulanan adalah berkali-kali lebih besar daripada kes jangkitan yang baru disahkan, dan bilangan kumulatif individu yang divaksin (380 juta) adalah 13 kali ganda daripada kes jangkitan yang baru disahkan (30 juta) sehingga akhir tahun 2022.

Satu kajian terhadap lebih 50,000 pekerja di sebuah institusi perubatan di Amerika Syarikat telah memerhatikan kejadian wabak varian Omicron berdasarkan bilangan dos vaksin yang diterima (0, 1, 2, 3, dan 4 atau lebih dos) dalam tempoh 26 minggu dan menunjukkan bahawa bilangan vaksin yang diterima berkorelasi positif dengan kadar kejadian kumulatif COVID-19 [ [46](#) ]. Kerentanan terhadap jangkitan COVID-19 selepas pelbagai vaksinasi mungkin dipertingkatkan melalui peningkatan yang bergantung kepada antibodi [ [47](#) ], pembentukan imun [ [39](#) , [48](#) ], dan penindasan imun [ [25-27](#) ]. Ini boleh mengakibatkan risiko pendedahan kepada protein-S virus sebagai tambahan kepada protein-S vaksin untuk mereka yang telah divaksin secara berganda . Data ini menunjukkan kesan yang ketara terhadap penerima vaksin, termasuk bilangan [besar](#) mRNA-LNP yang disuntik, pengedarannya yang cepat dan meluas terutamanya ke dalam organ tertentu, jumlah protein-S yang dihasilkan, kegigihannya yang lama dalam badan, dan peningkatan kerentanan terhadap jangkitan. Seterusnya, kami mempertimbangkan setiap faktor yang mungkin menyumbang kepada penglibatan vaksin mRNA-LNP SARS-CoV-2 dalam peningkatan kematian daripada semua jenis kanser dan beberapa jenis kanser tertentu.

### Kesan trombogenik protein lonjakan dan LNP

Oleh kerana kanser sering membawa kepada pengaktifan pembekuan melalui pelbagai mekanisme, salah satu punca utama kematian pada pesakit kanser ialah trombotik berkaitan kanser (CAT) [ [49-51](#) ], yang menunjukkan dirinya sebagai pembekuan intravaskular tersebar (DIC) dalam bentuknya yang paling ekstrem [ [52](#) ]. Oleh itu, adalah munasabah untuk menganggap bahawa kecenderungan pembentukan trombus tambahan yang dicatatkan dengan vaksin mRNA-LNP boleh menjadi sangat berbahaya. Protein-S virus dan vaksin SARS-CoV-2, terutamanya keturunan Omicron, yang mempunyai potensi elektro-positif yang kukuh, boleh melekat pada glikokonjugat elektro-negatif pada permukaan sel darah merah (RBC), sel darah lain, dan sel endotel [ [53](#) ]. Protein-S SARS-CoV-2 sahaja telah dilaporkan mengikat enzim penukar angiotensin 2 (ACE2) dan mengaktifkan isyarat reseptor angiotensin II jenis 1 (AT1), yang menggalakkan trans-isyarat interleukin-6 (IL-6) [ [54](#) ], mendorong penebalan dinding vaskular melalui pengaktifan kinase protein [ [55](#) ], menjejaskan fungsi mitokondria [ [56](#) ], dan menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) [ [57](#) ]. Satu kajian baru-baru ini mendedahkan bahawa segmen tertentu protein-S boleh mendorong pembentukan amiloid, protein berserat yang tidak larut dalam air. Protein ini memainkan peranan penting dalam pembekuan darah dan gangguan fibrinolitik [ [58](#) ]. Antibodi protein anti-spike mengikat protein-S yang muncul pada permukaan sel, yang mencetuskan tindak balas keradangan autoimun [ [59-63](#) ]. [Di samping itu, suntikan LNP ke dalam tikus telah dilaporkan menyebabkan keradangan yang kuat](#) [ [64](#) ]. Semua penemuan ini menunjukkan bahawa vaksin mRNA-LNP COVID-19 menimbulkan risiko trombotik pada individu yang menghidap kanser dan mungkin menjelaskan kematian berlebihan selepas vaksinasi besar-besaran.

## Penindasan imunosurveilan kanker

Beberapa kajian telah menunjukkan bahawa tindak balas interferon jenis I (INF), yang memainkan peranan penting dalam pengawasan imunosurveilan kanker, ditindas selepas vaksinasi mRNA-LNP SARS-CoV-2 [ [65](#) , [66](#) ]. Sebilangan besar eksosom yang mengandungi mikroRNA (miRNA)-148a dan miRNA-590 dilepaskan daripada sel di mana sejumlah besar protein-S diterjemahkan, dan setiap miRNA menyekat paksi faktor pengawalseliaan interferon peptidase 33 (USP33) khusus ubiquitin (IRF9) dalam mikroglia, yang menginternalisasi eksosom ini [ [67](#) ]. Dalam satu ulasan, Seneff et al. menjelaskan bahawa ini menyekat fungsi IFN jenis I dan BRCA2, yang merupakan faktor kritikal terhadap sel kanker [ [26](#) ]. Ekspresi ligan kematian terprogram 1 (PD-L1)/kematian sel terprogram 1 (PD-1) dalam persekitaran mikro tumor menyekat pengawasan imunosurveilan kanker secara mendalam [ [68](#) ]. Satu kajian menunjukkan bahawa pendedahan protein-S meningkatkan ekspresi permukaan PD-L1 pada pelbagai jenis sel imun dan sel tumor, dan PD-1 pada sel T, yang menyekat aktiviti sel T CD4+ dan CD8+ terhadap sel kanker [ [69](#) ]. Satu lagi kajian mendapati bahawa IgG4 bukan spesifik kanker menghalang fungsi efektor antibodi yang dimediasi oleh IgG1 khusus kanker, seperti yang dibuktikan oleh pecutan pertumbuhan dramatik yang diperhatikan dalam tumor kolorektal dan payudara yang diimplan dan papiloma kulit yang disebabkan oleh karsinogen berikutan pemberian tempatan IgG4 bukan spesifik kanker [ [70](#) ]. Menurut meta-analisis dalam semua jenis kanker, kanker pankreas, dan limfoma, nisbah insiden piawai (SIR) pesakit dengan penyakit berkaitan IgG4 (IgG4-RD) kepada populasi umum masing-masing adalah 2.57 (95%CI: 1.72, 3.84), 4.07 (1.04, 15.92), dan 69.17 (3.91, 1,223.04 [ [71](#) ]. Dalam satu lagi kajian, tahap IgG4 anti-spike meningkat dalam serum penerima vaksin mRNA SARS-CoV-2 selepas dos kedua dan terus meningkat selepas dos ketiga [ [72](#) ]. Satu kajian semula mengenai IgG4 membincangkan bagaimana pendedahan jangka panjang kepada sejumlah besar antigen tertentu, seperti yang terdapat dalam vaksin mRNA SARS-CoV-2, boleh menyebabkan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkawal melalui pertukaran kelas daripada IgG1 atau IgG3 kepada IgG4 [ [73](#) ]. Satu lagi kajian menunjukkan bahawa pembebasan IL-10 dengan rangsangan tidak spesifik dalam darah segar penerima dos kedua BNT162b2 atau mRNA-1273 meningkat dalam tempoh dua minggu [ [74](#) ]. Penemuan ini mungkin menjelaskan kematian berlebihan untuk semua jenis kanker, terutamanya kematian berlebihan untuk kanker pankreas dan kanker payudara dalam kajian kami.

Vaksin SARS-CoV-2 telah terbukti menyebabkan imunosupresi dan menyebabkan pengaktifan semula virus laten seperti virus varicella-zoster (VZV, human herpesvirus 3; HHV3) atau human herpesvirus 8 (HHV8) dalam beberapa kes [ [75](#) , [76](#) ]. HHV8 dianggap onkogenik dan boleh menyebabkan sarkoma Kaposi. Kanser orofarinks dilaporkan disebabkan oleh virus Epstein-Barr (EBV, HHV4) atau human papillomavirus (HPV) [ [77](#) ], yang juga mungkin diaktifkan semula oleh kemungkinan imunosupresi yang terhasil daripada vaksinasi.

Fenomena ini juga boleh membantu menjelaskan lebih kematian akibat kanser bibir/oral/farinks pada tahun 2022 apabila vaksinasi besar-besaran dengan dos ketiga dan kemudian sedang dijalankan.

### Perkembangan kanser melalui vaksin mRNA SARS-CoV-2

Dalam kajian kami, AMR bagi kanser ovari, leukemia, prostat, kanser bibir/oral/faring, pankreas, dan payudara meningkat dengan ketara melebihi kadar yang diramalkan, terutamanya pada tahun 2022. Semua kanser ini dikenali sebagai kanser yang sensitif terhadap estrogen dan reseptor estrogen alfa ( $ER\alpha$ ) [ 78-83 ]. [Kajian terbaru oleh Solis et al. mengenai keupayaan pengikatan protein-S SARS-CoV-2 terhadap lebih 9,000 protein](#) manusia telah menunjukkan bahawa protein- S secara khusus mengikat  $ER\alpha$  dan meningkatkan aktiviti transkripsi  $ER\alpha$ . Penambahan estradiol ( $E_2$ ) pada sel kanser payudara manusia menyebabkan percambahan sel kanser, manakala penambahan raloxifene, modulator  $ER\alpha$  terpilih, menghalang percambahan. Sel kanser payudara tumbuh apabila S ditambah dan bukannya  $E_2$ , dan penambahan raloxifene menghalang pertumbuhannya. Solis et al. juga menyebut bahawa penemuan kolokalisasi sitosolik S- $ER\alpha$  boleh menyebabkan potensiasi isyarat  $ER\alpha$  yang terikat membran [ 84 ].  $ER\alpha$  yang terikat pada membran telah dikaitkan dengan banyak laluan, termasuk pengaktifan c-Myc, yang menggalakkan kitaran sel dan memberi kesan kepada perkembangan kanser [ 85 ].

Transkripsi yang dimediasi oleh  $ER\alpha$  boleh mendorong pemecahan untaian berganda DNA endogen (DSB) dalam kanser sensitif ER [ 86 ]. Kajian telah menunjukkan bahawa  $ER\alpha$  yang diaktifkan secara transkripsi mendorong DSB melalui topoisomerase II dan pembentukan struktur gelung-R/G-kuadrupleks yang baru diketahui, meningkatkan keperluan BRCA1 dengan ketara untuk pembaikannya dalam sel kanser payudara [ 87-89 ]. Satu kajian menunjukkan translokasi nuklear mRNA dan protein S dengan isyarat penyetempatan nuklear [ 90 ], dan analisis bioinformatik in silico menunjukkan interaksi antara subunit S2 protein-S dan BRCA1, BRCA2, dan P53 [ 91 ], mungkin mengakibatkan penyerapan dan disfunksinya. Kemungkinan berlakunya permintaan BRCA1 yang tinggi untuk membaiki kerosakan DNA yang disebabkan oleh transkripsi diaktifkan melalui  $ER\alpha$  yang terikat dengan protein-S bersama-sama dengan disfungsi BRCA1 yang diserap oleh protein-S menimbulkan kebimbangan tentang peningkatan risiko kanser dalam sel sensitif  $ER\alpha$  dalam penerima vaksin SARS-CoV-2 mRNA-LNP.

Seperti yang dinyatakan di atas, terdapat juga kebimbangan besar tentang risiko disfungsi dalam gen penekan kanser yang penting, brca2 dan P53, serta BRCA1, melalui mekanisme yang melibatkan penurunan regulasi IRF9 melalui gangguan oleh miRNA tertentu dalam eksosom [ 26 ] dan kemungkinan penyerapan oleh subunit S2 protein-S dalam vaksin [ 91 ]. Aktiviti BRCA1 yang terjejas dikaitkan dengan

risiko kanser payudara, rahim dan ovari yang lebih tinggi pada wanita dan kanser prostat pada lelaki, serta risiko kanser pankreas yang agak tinggi pada lelaki dan wanita [ [92](#) ]. Kanser yang berkaitan dengan BRCA2 termasuk kanser payudara dan ovari pada wanita, kanser prostat dan payudara pada lelaki, dan leukemia myeloid akut pada kanak-kanak [ [26](#) ]. Penemuan ini sangat konsisten dengan keputusan kami.

Faktor tambahan yang mungkin menyumbang kepada perkembangan kanser sedang disiasat. Memandangkan ROS endogen menyebabkan kerosakan DNA oksidatif [ [93](#) ], tekanan oksidatif yang berlebihan yang terhasil daripada penurunan regulasi ACE2 oleh protein-S [ [57](#) ] mungkin menyumbang kepada perkembangan kanser. Satu kajian menunjukkan bahawa penurunan regulasi reseptor Mas menggalakkan metastasis kanser ovari epitelium [ [94](#) ]. Reseptor ACE2, yang terikat oleh protein-S selepas vaksinasi mRNA-LNP, boleh secara langsung menyebabkan penurunan regulasi dan disfungsi reseptor Mas seterusnya, mungkin membawa kepada peningkatan risiko metastasis pada wanita yang divaksin dengan kanser ovari. Pemerhatian bahawa LNP yang disuntik terkumpul terutamanya dalam ovari dan sumsum tulang [ [38](#) ] dapat menjelaskan dengan lebih baik penemuan kami tentang kematian berlebihan akibat kanser ovari dan leukemia pada tahun 2022. Menurut analisis literatur saintifik tentang reseptor hormon seks dalam karsinoma sel skuamosa kepala dan leher (HNSCC), ER $\alpha$  memainkan pelbagai peranan dalam biopatologi HNSCC, terutamanya kanser orofarinks. Ini termasuk menggalakkan hipermutasi DNA, memudahkan integrasi HPV dan bekerjasama dengan reseptor faktor pertumbuhan epitelium (EGFR) [ [82](#) ]. Ini mungkin menjelaskan peningkatan kematian kanser bibir/oral/faring dalam kajian kami.

Satu kajian baru-baru ini menunjukkan bahawa RNA SARS-CoV-2 boleh ditranskripsikan secara terbalik kepada DNA dan diintegrasikan ke dalam genom sel manusia secara in vitro [ [95](#) ]. Satu lagi kajian melaporkan bahawa mRNA yang ditransfeksi dalam sel manusia yang terdedah kepada BNT162b2 membawa kepada pembubaran elemen-1 retrotransposon endogen yang diselangi panjang (LINE-1) dan transkripsi terbalik jujukan mRNA vaksin kepada DNA dalam nukleus [ [96](#) ]. Pengumpulan mRNA vaksin dan molekul DNA yang ditranskripsikan secara terbalik dalam sitoplasma boleh dijangka mendorong autoinflamasi kronik, autoimuniti, kerosakan DNA dan risiko kanser pada individu yang mudah terdedah [ [97](#) ].

Pentadbiran Makanan dan Ubat-ubatan AS (FDA) menyatakan dalam panduannya untuk pengeluaran vaksin virus untuk penyakit berjangkit, "Terdapat beberapa mekanisme berpotensi di mana DNA sisa boleh menjadi onkogenik, termasuk integrasi dan ekspresi onkogen yang dikodkan atau mutagenesis sisipan selepas integrasi DNA" [ [98](#) ]. Garis panduan FDA adalah penting untuk Jepun kerana kebenaran penggunaan kecemasan khas Jepun bergantung pada kelulusan FDA semasa pandemik COVID-19 [ [99](#) ]. Baru-baru ini, beberapa

penyelidik telah melaporkan bahawa beberapa lot vaksin Pfizer-BioNTech dan Moderna mengandungi sejumlah serpihan DNA berantai dua daripada vektor plasmid sisa [ [100](#) , [101](#) ]. Sebahagian daripada mereka menyebut bahawa jumlah DNA sisa melebihi had pengawalseliaan untuk DNA sisa yang ditetapkan oleh FDA. Memandangkan laporan ini dan pernyataan pengawalseliaan FDA, siasatan lanjut diperlukan untuk menentukan sama ada kematian kanser berlebihan yang diperhatikan selepas vaksinasi besar-besaran dikaitkan dengan DNA sisa yang dilaporkan dalam vaksin.

Had

Kajian ini dijalankan menggunakan statistik deskriptif daripada sumber rasmi dan belum disahkan secara klinikal. Kajian statistik analitikal lanjut mengikut status vaksinasi diperlukan.

## Kesimpulan

---

Peningkatan kadar kematian yang diselaraskan mengikut umur bagi semua jenis kanser dan beberapa jenis kanser tertentu secara statistik, iaitu kanser ovari, leukemia, prostat, kanser bibir/oral/faring, pankreas dan payudara, diperhatikan pada tahun 2022 selepas dua pertiga daripada penduduk Jepun menerima dos ketiga atau lebih lewat vaksin mRNA-LNP SARS-CoV-2. Peningkatan kadar kematian yang ketara bagi kanser sensitif ER $\alpha$  ini mungkin disebabkan oleh beberapa mekanisme vaksinasi mRNA-LNP dan bukannya jangkitan COVID-19 itu sendiri atau pengurangan penjagaan kanser disebabkan oleh perintah berkurung. Kepentingan kemungkinan ini memerlukan kajian lanjut. Artikel ini sebelum ini telah disiarkan ke pelayan repositori Zenodo pada 18 September 2023.

## Penghargaan

---

Kami mengucapkan terima kasih yang ikhlas kepada Profesor Satoshi Teramukai di Universiti Wilayah Kyoto atas nasihat penting beliau tentang statistik, Profesor Emeritus Yasufumi Murakami di Universiti Sains Tokyo atas nasihat cemerlang beliau tentang biologi kanser, dan Cik Yuriko Hirai di MCL Corporation atas bantuan beliau dengan manuskrip ini. Ketersediaan data: Semua data yang dianalisis dalam kajian ini boleh didapati daripada laman web rasmi.

Para penulis telah mengisytiharkan bahawa tiada kepentingan yang bersaing wujud.

## Sumbangan Pengarang

---

**Konsep dan reka bentuk:** Miki Gibo, Seiji Kojima, Masanori Fukushima

**Pemerolehan, analisis atau tafsiran data:** Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

**Pengubalan manuskrip:** Miki Gibo, Seiji Kojima

**Kajian kritis manuskrip untuk kandungan intelektual yang penting:** Miki Gibo, Seiji Kojima, Akinori Fujisawa, Takayuki Kikuchi, Masanori Fukushima

**Penyeliaan:** Seiji Kojima, Masanori Fukushima

## Etika Manusia

---

Persetujuan telah diperoleh atau diketepikan oleh semua peserta dalam kajian ini

## Etika Haiwan

---

**Subjek haiwan:** Semua penulis telah mengesahkan bahawa kajian ini tidak melibatkan subjek haiwan atau tisu.

## Rujukan

---

1. Vaksin COVID-19. [ Feb; 2024 ]; <https://japan.kantei.go.jp/ongoingtopics/vaccine.html> 2023 30:2023. [ [Google Scholar](#) ]

2. WHO menganggarkan lebih kematian yang berkaitan dengan pandemik COVID-19. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. <https://www.cdc.gov/nchs/data/statnt/statnt06rv.pdf>. Nature. 2023;613:130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
3. Menganggarkan lebih kematian akibat pandemik COVID-19: analisis sistematik kematian berkaitan COVID-19, 2020–21. Kolaborator Kematian Berlebihan COVID-19. Lancet. 2022;399:1513–1536. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
4. Kematian berlebihan yang berkaitan dengan pandemik covid-19 pada tahun 2020: analisis siri masa yang dipisahkan mengikut umur dan jantina di 29 negara berpendapatan tinggi. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. Nature. 2023;613:130–137. doi: 10.1038/s41586-022-05522-2. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
5. Kadar kematian semua punca tahunan di Jerman dan Jepun (2005 hingga 2022) dengan tumpuan kepada pandemik COVID-19: hipotesis dan analisis trend. Scherb H, Hayashi K. Med Clin Sci. 2023;5:16–22. [ [Google Scholar](#) ]
6. Anggaran kematian berlebihan di Jerman sepanjang 2020–2022. Kuhbandner C, Reitzner M. Cureus. 2023;15:0. doi: 10.7759/cureus.39371. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
7. Kesan pandemik COVID-19 terhadap kematian akibat kanser akibat kelewatan diagnosis di England, UK: kajian pemodelan kebangsaan berasaskan populasi. Maringe C, Spicer J, Morris M, dkk. Lancet Oncol. 2020;21:1023–1034. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30388-0. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
8. Kesan pandemik COVID-19 terhadap kematian akibat kanser payudara di AS: anggaran daripada pemodelan simulasi kolaboratif. Alagoz O, Lowry KP, Kurian AW, dkk. J Natl Cancer Inst. 2021;113:1484–1494. doi: 10.1093/jnci/djab097. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
9. Kematian berlebihan dalam kohort pesakit kanser di seluruh negara semasa fasa awal pandemik COVID-19 di Belgium. Silversmit G, Verdoodt F, Van Damme N, De Schutter H, Van Eycken L. Penanda Bio Epidemiol Kanser Sebelumnya. 2021;30:1615–1619. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0230. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

10. Punca kematian berlebihan yang dikaitkan semasa pandemik COVID-19 di sebuah bandar di selatan India. Lewnard JA, B CM, Kang G, Laxminarayan R. Nat Commun. 2023;14:3563. doi: 10.1038/s41467-023-39322-7. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
11. Kesan pandemik COVID-19 terhadap trend kematian di Jepun: pembalikan pada tahun 2021? Analisis deskriptif data kematian kebangsaan, 1995-2021. Tanaka H, Togawa K, Katanoda K. BMJ Open. 2023;13:0. doi: 10.1136/bmjopen-2023-071785. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
12. Papan pemuka kematian berlebihan dan luar biasa di Jepun. [ Mac; 2024 ]. 2023. <https://exdeaths-japan.org/en/>  
<https://exdeaths-japan.org/en/>
13. Ketepatan sijil kematian dan penilaian faktor bagi salah klasifikasi punca kematian. Mieno MN, Tanaka N, Arai T, Kawahara T, Kuchiba A, Ishikawa S, Sawabe M. J Epidemiol. 2016;26:191–198. doi: 10.2188/jea.JE20150010. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
14. [Kementerian Kesihatan, Buruh dan Kebajikan: e-Statistik, Statistik Penting] [Mac; 2024]. 2023. [https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053060&cycle\\_facet=tclass1&tclass3val=0](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053060&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0)  
[https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053060&cycle\\_facet=tclass1&tclass3val=0](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=1&tclass1=000001053058&tclass2=000001053060&cycle_facet=tclass1&tclass3val=0)
15. [Biro Statistik Kementerian Hal Ehwal Dalam Negeri dan Komunikasi: ringkasan keputusan anggaran penduduk] [ Mac; 2024 ]. 2023. <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#monthly> <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2.html#monthly>
16. [Memvisualisasikan data, maklumat tentang jangkitan COVID-19] [Mac; 2024]. 2023. <https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/en/index.html>  
<https://covid19.mhlw.go.jp/extensions/public/en/index.html>

17. [Status laporan mengenai reaksi buruk yang disyaki daripada institusi perubatan di bawah undang-undang imunisasi] [Mac; 2024]. 2023. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001068689.pdf>  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001068689.pdf>
18. Mencari dan menggunakan statistik kesihatan. [ Mac; 2024 ]; <https://www.nlm.nih.gov/oet/ed/stats/02-600.html#:~:text=Age%2Dadjusted%20rates%20were%20calculated,size%20of%20that%20age%20group> 2023 2:20. [ [Google Scholar](#) ]
19. [Populasi piawai untuk kadar kematian yang diselaraskan mengikut umur] [Mac; 2024]. 2020. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14\\_nencho.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14_nencho.pdf)  
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14\\_nencho.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/14_nencho.pdf)
20. [Set data populasi piawai terlicin khusus jantina] [ Mac; 2024 ]. 2019. <https://www.mhlw.go.jp/content/10700000/000557741.pdf>  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10700000/000557741.pdf>
21. Kematian kumulatif COVID-19 yang disahkan bagi setiap juta orang. [ Mac; 2024 ]. 2020. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=2020-12-31..latest&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=USA~GBR~CAN~DEU~ITA~IND>  
<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?tab=table&zoomToSelection=true&time=2020-12-31..latest&facet=none&pickerSort=asc&pickerMetric=location&Metric=Confirmed+deaths&Interval=Cumulative&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=USA~GBR~CAN~DEU~ITA~IND>
22. Pengurangan bilangan prosedur dan kemasukan ke hospital serta peningkatan kematian akibat kanser semasa pandemik COVID-19 di Brazil. Fonseca GA, Normando PG, Loureiro LV, Rodrigues RE, Oliveira VA, Melo MD, Santana IA. JCO Glob Oncol. 2021;7:4–9. doi: 10.1200/GO.20.00471. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
23. [Kesan jangkitan koronavirus baharu terhadap saringan dan rawatan kanser (penilaian pada TK2021)] Pusat Kanser Kebangsaan: Daftar Kanser Dalam Hospital. [Mac; 2024]. 2023. <https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001046961.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/001046961.pdf>

24. [Pendaftaran Kanser Dalam Hospital: Agregat Kebangsaan 2022] Pusat Kanser Kebangsaan: Pendaftaran Kanser Dalam Hospital. [ Feb; 2024 ]. 2024. [https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/hosp\\_c/pdf/2022\\_report.pdf](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf)

[https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/hosp\\_c/pdf/2022\\_report.pdf](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/hosp_c/pdf/2022_report.pdf)

25. Lebih teruk daripada penyakit ini? Mengkaji semula beberapa kemungkinan akibat yang tidak diingini daripada vaksin mRNA terhadap COVID-19. Seneff S, Nigh G. Int J Vaccine, teori, Pract Res. 2021;2:38–79. [ [Google Scholar](#) ]

26. Penindasan imun semula jadi oleh vaksinasi mRNA SARS-CoV-2: peranan G-quadruplexes, exosom dan MicroRNA. Seneff S, Nigh G, Kyriakopoulos AM, McCullough PA. Food Chem Toxicol. 2022;164:113008. doi: 10.1016/j.fct.2022.113008. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

27. 'Spikeopathy': Protein spike COVID-19 adalah patogenik, daripada kedua-dua virus dan mRNA vaksin. Parry PI, Lefringhausen A, Turni C, Neil CJ, Cosford R, Hudson NJ, Gillespie J. Biomedicines. 2023;11:2287. doi: 10.3390/biomedicines11082287. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

28. Vaksinasi SARS-CoV-2 dan hipotesis multi-hit onkogenesis. Valdes Angues R, Perea Bustos Y. Cureus. 2023;15:0. doi: 10.7759/cureus.50703. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

29. Perkembangan pesat limfoma sel T angioimunoblastik selepas suntikan penggalak vaksin mRNA BNT162b2: laporan kes. Goldman S, Bron D, Tousseyn T, dkk. Front Med (Lausanne) 2021;8:798095. doi: 10.3389/fmed.2021.798095. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

30. Perkembangan pesat limfoma sel B zon marginal selepas vaksinasi COVID-19 (BNT162b2): laporan kes. Sekizawa A, Hashimoto K, Kobayashi S, dkk. Front Med (Lausanne) 2022;9:963393. doi: 10.3389/fmed.2022.963393. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

31. Keganasan hematologi yang didiagnosis dalam konteks kempen vaksinasi mRNA COVID-19: laporan dua kes. Zamfir MA, Moraru L, Dobrea C, dkk. Medicina (Kaunas) 2022;58:874. doi: 10.3390/medicina58070874. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ]

[ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

32. Limfoma bukan Hodgkin berkembang sejurus selepas vaksinasi mRNA COVID-19: laporan kes dan ulasan literatur. Cavanna L, Grassi SO, Ruffini L, dkk. *Medicina* (Kaunas) 2023;59:157. doi: 10.3390/medicina59010157. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

33. Leukemia limfoblastik akut sel-B pH-positif yang berlaku selepas penerimaan penggalak vaksin mRNA SARS-CoV-2 bivalen: laporan kes. Ang SY, Huang YF, Chang CT. *Medicina* (Kaunas) 2023;59:627. doi: 10.3390/medicina59030627. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

34. Palsi Bell atau vaksinasi pasca-mRNA karsinoma basaloid infiltrat agresif untuk COVID-19? Laporan kes dan ulasan literatur. Kyriakopoulos AM, Nigh G, McCullough PA, Olivier MD, Seneff S. *EXCLI J.* 2023;22:992–1011. doi: 10.17179/excli2023-6145. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

35. Bilangan molekul mRNA dalam vaksin COVID-19 Pfizer Biontec. [ Mac; 2024 ]. 2021.  
<https://ameblo.jp/toonomikado/entry-12667109507.html> <https://ameblo.jp/toonomikado/entry-12667109507.html>

36. Perbezaan dalam mRNA yang diperoleh daripada vaksin dan replikasi SARS-CoV-2: implikasi untuk biologi sel dan penyakit masa hadapan [PREPRINT] McKernan K, Kyriakopoulos A, McCullough PA. *OSF Preprints*. 2021 [ [Google Scholar](#) ]

37. Anggaran bilangan sel dalam badan manusia. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, dkk. *Ann Hum Biol.* 2013;40:463–471. doi: 10.3109/03014460.2013.807878. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

38. Vaksin mRNA SARS-CoV-2 (BNT162, PF-07302048) [Mac; 2024]. 2021.  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_I100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_2.pdf)  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000\\_30300AMX00231\\_I100\\_2.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210212001/672212000_30300AMX00231_I100_2.pdf)

39. Pencetakan imun, keluasan pengecaman varian, dan tindak balas pusat germinal dalam jangkitan dan vaksinasi SARS-CoV-2 manusia. Röltgen K, Nielsen SC, Silva O, dkk. *Cell.* 2022;185:1025–1040. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

40. Pengubahsuaian elemen struktur vaksin mRNA untuk meningkatkan kestabilan mRNA dan kecekapan terjemahan. Kim SC, Sekhon SS, Shin WR, Ahn G, Cho BK, Ahn JY, Kim YH. *Mol Cell Toxicol.* 2022;18:1–8. doi: 10.1007/s13273-021-00171-4. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
41. Canggih: Eksosom yang beredar dengan protein lonjakan Covid diinduksi oleh vaksinasi BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) sebelum perkembangan antibodi: mekanisme baharu untuk pengaktifan imun oleh vaksin mRNA. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, Mohanakumar T. <http://10.4049/jimmunol.2100637> . *J Immunol.* 2021;207:2405–2410. doi: 10.4049/jimmunol.2100637. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
42. Pengesanan protein Spike rekombinan dalam darah individu yang divaksin terhadap SARS-CoV-2: mekanisme molekul yang mungkin. Brogna C, Cristoni S, Marino G, dkk. *Proteomics Clin Appl.* 2023;17:0. doi: 10.1002/prca.202300048. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
43. RNA SARS-CoV-2 yang dikesan dalam produk darah daripada pesakit COVID-19 tidak dikaitkan dengan virus berjangkit. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, dsb. *Wellcome Open Res.* 2020;5:181. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16002.1. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
44. Penilaian virologi pesakit COVID-2019 yang dimasukkan ke hospital. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, dkk. *Nature.* 2020;581:465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
45. Profil bersiri ultra-sensitif antigen dan antibodi SARS-CoV-2 dalam plasma untuk memahami perkembangan penyakit pada pesakit COVID-19 dengan penyakit yang teruk. Ogata AF, Maley AM, Wu C, dkk. *Clin Chem.* 2020;66:1562–1572. doi: 10.1093/clinchem/hvaa213. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
46. Keberkesanan vaksin bivalen penyakit coronavirus 2019. Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Simon JF, Hagen A, Gordon SM. *Forum Terbuka Infect Dis.* 2023;10:0. doi: 10.1093/ofid/ofad209. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
47. Tapak peningkatan jangkitan pada protein lonjakan SARS-CoV-2 yang disasarkan oleh antibodi. Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, dkk. *Cell.* 2021;184:3452–3466. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.032. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google](#)

[Scholar](#) ]

48. Sin antigenik asal: ulasan komprehensif. Vatti A, Monsalve DM, Pacheco Y, Chang C, Anaya JM, Gershwin ME. J Autoimmun. 2017;83:12–21. doi: 10.1016/j.jaut.2017.04.008. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

49. Kemas kini garis panduan untuk pengurusan trombosis berkaitan kanser. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Pakar Onkologi. 2021;26:0–40. doi: 10.1002/onco.13596. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

50. Insiden tromboembolisme vena pada pesakit kanser - kajian kohort menggunakan pangkalan data United Kingdom yang dipautkan. Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Eur J Cancer. 2013;49:1404–1413. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.021. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

51. [Ulasan: trombosis berkaitan kanser: crosstalk antara kanser dan sistem pembekuan darah-fibrinolisis] Madoiwa S. Nihon Kessen Shiketsu Gakkai Shi. 2023;34:556–565. [ [Google Scholar](#) ]

52. Pembekuan intravaskular tersebar dalam kanser: kemas kini. Levi M. Semin Thromb Hemost. 2019;45:342–347. doi: 10.1055/s-0039-1687890. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

53. Protein lonjakan SARS-CoV-2 mendorong hemaglutinasi: implikasi untuk morbiditi dan terapeutik COVID-19 dan untuk kesan buruk vaksin. Boschi C, Scheim DE, Bancod A, dkk. Int J Mol Sci. 2022;23:15480. doi: 10.3390/ijms232415480. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

54. Protein lonjakan SARS-CoV-2 menggalakkan trans-isyarat IL-6 melalui pengaktifan isyarat reseptor angiotensin II dalam sel epitelium. Patra T, Meyer K, Geerling L, dkk. PLoS Pathog. 2020;16 doi: 10.1371/journal.ppat.1009128. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

55. Isyarat sel yang dimediasi protein lonjakan SARS-CoV-2 dalam sel vaskular paru-paru. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Dibrova VA, dkk. Vascu Pharmacol. 2021;137:106823. doi: 10.1016/j.vph.2020.106823. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

56. Protein lonjakan SARS-CoV-2 menjejaskan fungsi endotel melalui penurunan regulasi ACE 2. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, dkk. *Circ Res*. 2021;128:1323–1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
57. Memahami isyarat reseptor angiotensin II jenis 1 dalam patofisiologi vaskular. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. *Hipertensi*. 2018;71:804–810. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
58. Amiloidogenesis protein lonjakan SARS-CoV-2. Nyström S, Hammarström P. *J Am Chem Soc*. 2022;144:8945–8950. doi: 10.1021/jacs.2c03925. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
59. Hepatitis imunomediati dengan vaksin Moderna, bukan lagi satu kebetulan tetapi disahkan. Zin Tun GS, Gleeson D, Al-Joudeh A, Dube A. *J Hepatol*. 2022;76:747–749. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.031. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
60. Vaksinasi SARS-CoV-2 boleh mencetuskan hepatitis dominan sel T CD8. Boettler T, Csernalabics B, Salié H, dkk. *J Hepatol*. 2022;77:653–659. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.040. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
61. Pendaratan patogenik berkemungkinan menyumbang kepada penyakit serius dan kritikal serta kematian dalam COVID-19 melalui autoimun. Lyons-Weiler J. *J Transl Autoimmun*. 2020;3:100051. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100051. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
62. Reaksi antibodi monoklonal manusia terhadap protein SARS-CoV-2 dengan antigen tisu: implikasi untuk penyakit autoimun. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. *Front Immunol*. 2020;11:617089. doi: 10.3389/fimmu.2020.617089. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
63. Reaksi keradangan autoimun yang dicetuskan oleh vaksin genetik COVID-19 dalam tisu yang telah dibezakan secara terminal. Polykretis P, Donzelli A, Lindsay JC, dkk. *Autoimuniti*. 2023;56:2259123. doi: 10.1080/08916934.2023.2259123. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

64. Komponen nanopartikel lipid platform mRNA-LNP yang digunakan dalam kajian vaksin praklinikal sangat keradangan. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. *iScience*. 2021;24:103479. doi: 10.1016/j.isci.2021.103479. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
65. Vaksin mRNA COVID-19 mencetuskan tindak balas imun adaptif yang kuat tanpa keradangan akut jangkitan SARS-CoV-2. Ivanova EN, Shwetar J, Devlin JC, dkk. *iScience*. 2023;26:108572. doi: 10.1016/j.isci.2023.108572. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
66. Kesan vaksin mRNA BNT162b2 terhadap tindak balas imun adaptif dan semula jadi. Föhse K, Geckin B, Zoodsma M, dkk. *Clin Immunol*. 2023;255:109762. doi: 10.1016/j.clim.2023.109762. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
67. Lonjakan SARS-CoV-2 menyasarkan paksi USP33-IRF9 melalui miR-148a eksosomal untuk mengaktifkan mikroglia manusia. Mishra R, Banerjea AC. *Front Immunol*. 2021;12:656700. doi: 10.3389/fimmu.2021.656700. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
68. Karsinoma sel basal: Ekspresi titik semak PD-L1/PD-1 dan regresi tumor selepas sekatan PD-1. Lipson EJ, Lilo MT, Ogurtsova A, dkk. *J Immunother Cancer*. 2017;5:23. doi: 10.1186/s40425-017-0228-3. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
69. Peningkatan ekspresi permukaan PD-L1 pada granulosit dan monosit darah periferi selepas vaksinasi dengan mRNA SARS-CoV2 atau vaksin vektor. Loacker L, Kimpel J, Bánki Z, Schmidt CQ, Griesmacher A, Anliker M. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61:0–9. doi: 10.1515/cclm-2022-0787. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
70. Mekanisme pengelakan imun dengan IgG4 memainkan peranan penting dalam kanser dan implikasinya untuk imunoterapi. Wang H, Xu Q, Zhao C, dkk. *J Immunother Cancer*. 2020;8:0. doi: 10.1136/jitc-2020-000661. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
71. Risiko keganasan pada pesakit dengan penyakit berkaitan IgG4: kajian sistematik dan meta-analisis. Yu T, Wu Y, Liu J, Zhuang Y, Jin X, Wang L. *Arthritis Res Ther*. 2022;24:14. doi: 10.1186/s13075-021-02652-2. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

72. Peralihan kelas ke arah antibodi IgG4 yang tidak radang dan spesifik lonjakan selepas vaksinasi mRNA SARS-CoV-2 berulang. Irrgang P, Gerling J, Kocher K, dkk. *Sci Immunol.* 2023;8 doi: 10.1126/sciimmunol.ade2798. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
73. Antibodi IgG4 yang disebabkan oleh vaksinasi berulang boleh menghasilkan toleransi imun terhadap protein lonjakan SARS-CoV-2. Uversky VN, Redwan EM, Makis W, Rubio-Casillas A. *Vaksin (Basel)* 2023;11:991. doi: 10.3390/vaccines11050991. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
74. Induksi tahap tindak balas humoral dan selular spesifik yang tinggi terhadap SARS-CoV-2 selepas pemberian vaksin mRNA COVID-19 memerlukan beberapa hari. Gil-Manso S, Carbonell D, López-Fernández L, dkk. *Front Immunol.* 2021;12:726960. doi: 10.3389/fimmu.2021.726960. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
75. Pengaktifan semula virus Varicella zoster selepas vaksinasi COVID-19: kajian sistematik laporan kes. Katsikas Triantafyllidis K, Giannos P, Mian IT, Kyrtsonis G, Kechagias KS. *Vaksin (Basel)* 2021;9:1013. doi: 10.3390/vaccines9091013. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
76. Protein SARS-CoV-2 dan ubat anti-COVID-19 mendorong pengaktifan semula litik virus onkogenik. Chen J, Dai L, Barrett L, James J, Plaisance-Bonstaff K, Post SR, Qin Z. *Commun Biol.* 2021;4:682. doi: 10.1038/s42003-021-02220-z. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
77. Peranan virus Epstein-Barr dan virus papilloma manusia dalam perkembangan kanser orofarinks: tinjauan literatur. Migliaro M, Massuh D, Infante MF, Brahm AM, San Martín MT, Ortuño D. *Int J Dent.* 2022;2022 doi: 10.1155/2022/3191569. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
78. Isyarat estrogen dan potensinya sebagai sasaran untuk terapi dalam kanser ovari. Langdon SP, Herrington CS, Hollis RL, Gourley C. *Cancers (Basel)* 2020;12:1647. doi: 10.3390/cancers12061647. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
79. van Dijk AD. Diakses: 30 September 2023. Groningen, Belanda: Universiti Groningen; [ Sep; 2023 ]. 2020. Peranan fungsi reseptor estrogen alfa (ER $\alpha$ ) dalam AML; sasaran terapeutik berpotensi baharu untuk rawatan inv (16) dan leukemia myeloid

akut yang disusun semula oleh MLL. [ [Google Scholar](#) ]

80. Peranan penting reseptor estrogen alfa dalam perkembangan tumor dan terapi anti-estrogen adenokarsinoma duktus pankreas. Xue J, Yao Y, Yao Q, dkk. Life Sci. 2020;260:118302. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118302. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

81. Persatuan biologi dan tingkah laku positif alfa reseptor estrogen dalam karsinoma sel skuamosa kepala dan leher. Drake V, Bigelow E, Fakhry C, dkk. Oral Oncol. 2021;121:105461. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105461. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

82. Adakah terdapat peranan reseptor hormon seks dalam kanser kepala dan leher? Kaitannya dengan jangkitan HPV dan prognosis. DE Oliveira Neto CP, Brito HO, DA Costa RM, Brito LM. Res Antikanser. 2021;41:3707–3716. doi: 10.21873/anticancer.15162. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

83. Peranan  $er\alpha$  dan  $er\beta$  dalam kanser prostat tahan pengebirian dan pendekatan terapeutik semasa. Jefferi NE, Shamhari A', Noor Azhar NK, dkk. Biomedicines. 2023;11 doi: 10.3390/biomedicines11030826. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

84. Protein lonjakan SARS-CoV-2 mengikat dan memodulasi reseptor estrogen. Solis O, Beccari AR, Iaconis D, dkk. Sci Adv. 2022;8:0. doi: 10.1126/sciadv.add4150. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

85. Tindakan hormon steroid yang pantas melalui reseptor membran. Schwartz N, Verma A, Bivens CB, Schwartz Z, Boyan BD. Biochim Biophys Acta. 2016;1863:2289–2298. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.06.004. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

86. Transkripsi yang dimediasi oleh reseptor estrogen  $\alpha$  mendorong pemecahan untai berganda DNA yang bergantung kepada kitaran sel. Williamson LM, Lees-Miller SP. Karsinogenesis. 2011;32:279–285. doi: 10.1093/carcin/bgq255. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

87. BRCA1 memastikan integriti genom dengan menghapuskan kompleks topoisomerase II-DNA patologi yang disebabkan oleh estrogen. Sasanuma H, Tsuda M, Morimoto S, dkk. Proc Natl Acad Sci US A. 2018;115:0–51. doi: 10.1073/pnas.1803177115. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

88. G-quadruplex penting dalam tumorigenesis khusus tisu oleh kekurangan BRCA1. Kim S, Hwang S. *Genes* (Basel) 2022;13:391. doi: 10.3390/genes13030391. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
89. Gelung-R ko-transkripsi merupakan punca utama kerosakan DNA yang disebabkan oleh estrogen. Stork CT, Bocek M, Crossley MP, dkk. *Elife*. 2016;5:0. doi: 10.7554/eLife.17548. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
90. Translokasi nuklear bagi mRNA spike dan protein merupakan ciri baharu SARS-CoV-2. Sattar S, Kabat J, Jerome K, Feldmann F, Bailey K, Mehedi M. *Front Microbiol*. 2023;14:1073789. doi: 10.3389/fmicb.2023.1073789. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
91. Subunit S2 SARS-nCoV-2 berinteraksi dengan protein penekan tumor p53 dan BRCA: satu kajian in silico. Singh N, Bharara Singh A. *Transl Oncol*. 2020;13:100814. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100814. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
92. Menghadapi risiko kanser kita yang diperkasakan: risiko kanser yang berkaitan dengan mutasi yang diwarisi. [Mac; 2024]. 2023. <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk> <https://www.facingourrisk.org/info/hereditary-cancer-and-genetic-testing/hereditary-cancer-genes-and-risk/genes-by-name/brca1/cancer-risk>
93. Glikosilase DNA manusia yang terlibat dalam pembaikan DNA yang rosak secara oksidatif. Ide H, Kotera M. *Biol Pharm Bull*. 2004;27:480–485. doi: 10.1248/bpb.27.480. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
94. Indoksil sulfat menggalakkan ciri-ciri metastatik sel kanser ovari melalui penurunan regulasi reseptor MAS yang dimediasi oleh reseptor aril hidrokarbon. Saito S, Koya Y, Kajiyama H, Yamashita M, Nawa A. *Lab Invest*. 2023;103:100025. doi: 10.1016/j.labinv.2022.100025. [ [DOI](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
95. RNA SARS-CoV-2 yang ditranskripsikan terbalik boleh berintegrasi ke dalam genom sel manusia yang dikultur dan boleh diekspresikan dalam tisu yang diperoleh pesakit. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2021;118:0. doi: 10.1073/pnas.2105968118. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

96. Transkripsi songsang intraselular vaksin mRNA Pfizer BioNTech COVID-19 BNT162b2 secara in vitro dalam barisan sel hati manusia. Aldén M, Olofsson Falla F, Yang D, Barghouth M, Luan C, Rasmussen M, De Marinis Y. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44:1115–1126. doi: 10.3390/cimb44030073. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
97. Risiko kesihatan yang berpotensi bagi terapi vaksin berasaskan mRNA: satu hipotesis. Acevedo-Whitehouse K, Bruno R. *Med Hipotesis.* 2023;171:111015. doi: 10.1016/j.mehy.2023.111015. [ [DOI](#) ] [ [Artikel percuma PMC](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]
98. FDA: Panduan untuk industri: pencirian dan kelayakan substrat sel dan bahan biologi lain yang digunakan dalam pengeluaran vaksin virus untuk petunjuk penyakit berjangkit. [Mac; 2024]. 2010.  
<https://www.fda.gov/media/78428/download> <https://www.fda.gov/media/78428/download>
99. [Agensi digital: e-gov: Carian Undang-undang dan Peraturan (Kelulusan Khas) Perkara 14-3] [ Mac; 2024 ]; <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145> 2024 14:3. [ [Google Scholar](#) ]
100. Pendengaran Senat Carolina Selatan - Profesor Dr. Phillip Buckhaults USC. [ Mac; 2024 ]. 2023.  
<https://jessicar.substack.com/p/south-carolina-senate-hearing-usc> <https://jessicar.substack.com/p/south-carolina-senate-hearing-usc>
101. Serpihan DNA yang dikesan dalam vaksin COVID-19 Pfizer/BioNTech dan Moderna modRNA monovalen dan bivalen dari Ontario, Kanada: hubungan tindak balas dos penerokaan dengan peristiwa buruk yang serius [PREPRINT] Speicher D, Rose J, Gutschi LM, Wiseman DM, McKernan K. *OST Pracetak.* 2023 [ [Google Scholar](#) ]

---

Artikel daripada Cureus disediakan di sini ihsan **Cureus Inc.**